



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

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

**Vildagliptin**

Vom 1. Oktober 2013

**Inhalt**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>   | <b>3</b>  |
| 1. Rechtsgrundlage .....   | 3         |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung .....  | 3         |
| 2. Bürokratiekosten.....   | 24        |
| 4. Verfahrensablauf .....  | 25        |
| 5. Beschluss .....   | 27        |
| 6. Anhang .....  | 46        |
| 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....   | 46        |
| <b>B. Bewertungsverfahren.....</b>   | <b>58</b> |
| 1. Bewertungsgrundlagen .....  | 58        |
| 2. Bewertungsentscheidung.....   | 58        |
| 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 58        |
| 2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....                 | 58        |
| 2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in<br>Frage kommenden Patientengruppen ..... | 58        |
| 2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....  | 58        |
| 2.1.4 Therapiekosten.....  | 58        |
| <b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen<br/>Stellungnahmeverfahrens .....</b>                      | <b>59</b> |
| 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....  | 60        |
| 2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....   | 65        |
| 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....  | 66        |
| 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....  | 67        |
| 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....   | 68        |
| 5.1 Stellungnahme Novartis GmbH.....   | 68        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 5.2       | Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....                        | 124        |
| 5.3       | Stellungnahme Prof. Dr. Jan Galle (Klinikum Lüdenscheid) .....                                 | 131        |
| 5.4       | Stellungnahme PD Dr. Jens Aberle (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) .....                | 134        |
| 5.5       | Stellungnahme Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München.....                   | 140        |
| 5.6       | Stellungnahme Prof. Dr. Matthias Blüher (Universität Leipzig) .....                            | 154        |
| 5.7       | Stellungnahme AstraZeneca GmbH / Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....                     | 157        |
| 5.8       | Stellungnahme Alexander Defèr( Arzt für Allgemeinmedizin, Dresden).....                        | 187        |
| 5.9       | Stellungnahme PD Dr. Sigrun Merger (Universität Ulm) .....                                     | 192        |
| 5.10      | Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft .....   | 196        |
| 5.11      | Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....                                   | 225        |
| 5.12      | Stellungnahme UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter ..... | 235        |
| 5.13      | Stellungnahme PD Dr. med. B. Manfras .....   | 254        |
| 5.14      | Stellungnahme AG Pharmakoepidemiologie .....   | 258        |
| 5.15      | Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....  | 266        |
| 5.16      | Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. ....                            | 274        |
| 5.17      | Stellungnahme Dr. Thomas K. Schwarz (Diabetesschwerpunktpraxis Nürnberg).....                  | 295        |
| 5.18      | Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH .....   | 298        |
| <b>D.</b> | <b>Anlagen.....</b>  | <b>308</b> |
| 1.        | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....  | 308        |
| 2.        | Addendum zum Auftrag A13-16.....   | 370        |
| 3.        | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                              | 388        |

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

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 6 SGB V in Verbindung mit 5. Kapitel, § 16 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Antrag seiner Mitglieder oder der in § 139b Abs.1 Satz 2 SGB V genannten Organisationen und Institutionen für bereits zugelassene und im Verkehr befindliche Arzneimittel (Arzneimittel im Bestandsmarkt) eine Nutzenbewertung veranlassen.

Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

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

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

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

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

Mit Beschluss vom 7. Juni 2012 hat der G-BA eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt nach § 35a Abs.6 SGB V i. V. m. 5. Kapitel, § 16 VerfO für den Wirkstoff Vildagliptin veranlasst. Der Beschluss wurde dem pharmazeutischen Unternehmer zum 30. September 2012 zugestellt. Als maßgeblicher Zeitpunkt für die Vorlage eines Dossiers wurde der 31. Dezember 2012 festgelegt (vgl. *Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über die Veranlassung einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt nach § 35a Abs.6 SGB V i. V. m. 5. Kapitel, § 16 VerfO vom 07. Juni 2012*). In einem einstweiligen Rechtsschutzverfahren (Az.: L 7 KA 106/12 KL ER) hat das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg im Wege einer Zwischenverfügung mit Beschluss vom 20. Dezember 2012 die Frist zur Einreichung eines Dossiers für den Wirkstoff Vildagliptin bis zum 31. März 2013 verlängert.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 3 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Vildagliptin ist somit der 1. April 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 28. März 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2013 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Mit Schreiben vom 6. August 2013 hat der G-BA das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichter Daten beauftragt. Das Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG (A13-30) wurde dem G-BA am 29. August 2013 übermittelt.

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

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

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vildagliptin (Galvus<sup>®</sup>/ Jalra<sup>®</sup>/Xiliarx<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation (Stand Oktober 2012):

Galvus<sup>®</sup>/ Jalra<sup>®</sup>/Xiliarx<sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit

- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,

- einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.<sup>1</sup>

In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt dieses Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung von Vildagliptin nach § 35a SGB V.

- a) Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

*Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)*

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

1. Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika sowie für Insulin.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Vildagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

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

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>2,3</sup>. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013) und Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) vor.

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

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Sulfonylharnstoffe und Metformin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

---

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

<sup>3</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

<sup>4</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

Da in der Monotherapie gemäß dem Anwendungsgebiet von Vildagliptin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Möglich ist jedoch in der oralen Behandlung der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

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

b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

*Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).*

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

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Vildagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>5,6</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>6,7,8</sup>.

---

<sup>5</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.

<sup>6</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

<sup>7</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

<sup>8</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013), Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) sowie Lixisenatid (vom 5. September 2013) vor.

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

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimperid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

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

- c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff, bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)*

*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)*

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

1. Sulfonylharnstoffe, Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika und Inkretinmimetika. In der vorliegenden Zulassungskonstellation von Vildagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist die Anwendung von Metformin ungeeignet, folglich ist Metformin als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht zu ziehen.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Vildagliptin im Stel-



lungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

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

Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>7</sup>.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) und Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013) vor.

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

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>2,3,4</sup>. Für die Kombination mit Sulfonylharnstoffen ist Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Humaninsulin allein, die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

- d) Dreifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin*

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

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

1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehin-

weis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Saxagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

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

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>5, 6, 7</sup>.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), sowie Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) und Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013) vor.

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

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden weiteren Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (wie z.B. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert. Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

- e) Kombination Vildagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin*

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

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

Siehe Ausführungen zu d)

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

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vildagliptin wie folgt bewertet:

- a) Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

Für Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für diese Patientenpopulation ein adjustierter indirekter Vergleich für Vildagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glimperid durchgeführt. Als Brückenkompator für den indirekten Vergleich wählt der pharmazeutische Unternehmer den Wirkstoff Gliclazid und schließt auf der Vildagliptin-Seite die Studie LAF237A2310 sowie auf der Sulfonylharnstoff-Seite die Studien GUIDE und Kaneko 1993 ein, in denen eine Intervention von Glimperid gegenüber Gliclazid verglichen wird.

Diese Studien sind jedoch aus folgenden Gründen nicht für einen indirekten Vergleich geeignet:

Die Anwendungsvoraussetzung von Vildagliptin in der Monotherapie gemäß Zulassung ist eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber Metformin. Eine Metformin-Unverträglichkeit könnte beispielsweise durch nicht tolerierbare persistierende gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle geprägt sein.

Die Einschlusskriterien der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie LAF237A2310) lassen jedoch darauf schließen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Metformin-Kontraindikation aufwies. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin in der Studie (ab Woche 24) vorgesehen. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt und entspricht nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation. Dies gilt ebenfalls für die zwei vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien zum Vergleich von Glimperid gegenüber Gliclazid (GUIDE und Kaneko 1993), zu denen der pharmazeutische

Unternehmer die Subgruppenergebnisse der nur mit Diät vorbehandelten Patienten in den indirekten Vergleich einschließt.

Patienten, die bereits einen Therapie-Versuch mit Metformin durchlaufen haben und Metformin aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen abgesetzt haben, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium als Patienten, die ohne Vorbehandlung Vildagliptin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können sich unterschiedliche Therapieeffekte ergeben. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation, die eine Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweist, nicht gegeben. Dieser Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht erfolgt.

Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung. Da die Mehrheit der Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufwies und somit in den Studien nicht zulassungskonform behandelt wurde, erachtet der G-BA die Studien des indirekten Vergleiches als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Vildagliptin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Darüber hinaus unterschieden sich die Titrationsphasen hinsichtlich der Zielwertvorgaben und Dosierungen für die Sulfonylharnstoff-Titration sowie der maximalen Sulfonylharnstoff-Dosierungen studienübergreifend. In der Studie LAF237A2310 erfolgte eine 12-wöchige Titration von Gliclazid ausgehend von einer Initialdosis von 80 mg pro Tag in Schritten um jeweils 80 mg bis zu einer maximalen Tagesdosis von 320 mg, wenn der Nüchtern-Plasma-Glucose-Wert zu Woche 4, 8 und 12 > 126 mg/dl betrug. In der Studie GUIDE wurde in einer 9-wöchigen Titrationsperiode eine Erhöhung der Gliclazid MR<sup>9</sup>-Dosis alle drei Wochen auf die nächste Dosisstufe - ausgehend von einer Initialdosis von 30 mg Gliclazid MR<sup>8</sup> - bis zu einer maximalen Tagesdosis von 120 mg Gliclazid MR vorgenommen, wenn der Nüchtern-Plasma-Glucose-Wert > 90 bis 140 mg/dl betrug. In der Studie Kaneko 1993 betrug die Gliclazid-Initialdosis dagegen nur 40 mg und wurde im Allgemeinen alle vier Wochen auf eine max. Tagesdosis von 160 mg derart erhöht, dass sich der Blutzucker des Patienten so gut wie möglich an den Normalbereich<sup>10</sup> annäherte. Aufgrund der deutlich niedrigeren Gliclazid-Dosierung sowie der unterschiedlichen Titrationsstrategien ist insbesondere der Brückenkompator der Studie Kaneko 1993 nicht vergleichbar zu dem der Studie LAF237A2310 und GUIDE. Insgesamt besteht somit Unsicherheit dahingehend, ob der Brückenkompator Gliclazid für diese drei Studien ausreichend ähnlich ist.

Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Vildagliptin in der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht ausreichen und Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist, kein Zusatznutzen gegenüber der

---

<sup>9</sup> Gliclazid MR 30 – 120 mg und Gliclazid 80 – 320 mg sind dosisäquivalent.

<sup>10</sup> Der Normalbereich für die blutzuckergesteuerte Therapie während der Studie wurde in der vorliegenden Übersetzung der Publikation nicht definiert.

zweckmäßigen Vergleichstherapie - Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) - festgestellt wird.

b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

Für Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden insgesamt vier direkt vergleichende Studien (LAF237A2308, LAF237AFR03, Jeon 2011 und LAF237ADE06T) zum Nachweis eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) vorgelegt.

Diese Studien werden wie folgt bewertet:

**Studie LAF237A2308**

In dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen 104-wöchigen Studie wurde eine Intervention von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination aus Metformin und dem Sulfonylharnstoff Glimepirid bei Patienten im Alter von 18 bis 73 Jahren mit unzureichender Monotherapie mit Metformin (mit maximal verträglicher Dosis von 1500 mg Metformin täglich) verglichen. Als Kriterium für eine unzureichende Blutzuckereinstellung wurde ein HbA1c-Wert von  $> 6,5\%$  und  $\leq 8,5\%$  gewählt. Die Patienten im Interventionsarm (1562 Patienten) erhielten 50 mg Vildagliptin 2-mal täglich und Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mind. 1500 mg täglich; im Vergleichsarm (1556 Patienten) erhielten Patienten Glimepirid einmal täglich in einer Dosierung von 2 mg, 4 mg oder 6 mg und Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung. Die Initialdosis des Sulfonylharnstoffes Glimepirid betrug für alle Patienten 2 mg, die Titration dieses Wirkstoffes zur nächsten Dosisstufe von 4 mg und bis zu 6 mg täglich erfolgte zu Woche 4 und 8 oder zu jeder weiteren Visite, wenn der Nüchtern-Blutglukose Wert  $> 100$  mg/dl (entsprechend  $> 112$  mg/dl Plasmaglukose) betrug und eine Titration nicht aufgrund des Hypoglykämierisikos kontraindiziert erschien. 417 der 1556 Patienten im Vergleichsarm (Glimepirid-Arm) erhielten über den gesamten Studienverlauf eine konstante Glimepirid-Dosis von 2 mg pro Tag.

Mit einer Initialdosis von 2 mg und einer schrittweisen Dosiserhöhung um jeweils 2 mg auf ggf. bis zu 6 mg erfolgte in dieser Studie eine intensive Titration des Sulfonylharnstoffes Glimepirid. Auch wenn die Gabe dieser Initialdosis bzw. eine Dosissteigerung um jeweils 2 mg aus den Angaben in der Fachinformation ableitbar ist<sup>11</sup>, erscheint es fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle Patienten geeignet ist. Gemäß Fachinformation wird empfohlen, die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosierung zu beginnen und in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechsellage schrittweise die Dosis zu erhöhen. Dies schließt auch eine Initialdosis von 1 bis 2 mg ein, so dass für einen Teil der Patienten eine Initialdosis von 1 mg ausreichend gewesen

---

<sup>11</sup> Fachinformation Amaryl (Glimepirid), Stand April 2013

wäre. Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass im Verlauf der anschließenden Titration eine Dosis von 3 mg oder 5 mg für einen Teil der Patienten die erforderliche Dosis für eine adäquate Blutzuckerkontrolle dargestellt hätte und somit ein Teil der Patienten durch fehlende Titration ggf. unterdosiert war, bzw. durch eine Dosiserhöhung um ausschließlich 2 mg auf eine Tagesdosis von 4 mg oder 6 mg überdosiert war. Somit war eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten einer zulassungskonformen Glimperid-Dosierung in dieser Studie nicht möglich.

Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von > 100 mg/dl (entsprechend 112 mg/dl Plasmaglukose), ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird<sup>12</sup>. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit ebenfalls noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen.

Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei 7,3 %, bei 50 % der Patienten ≤ 7,2 % und somit bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %<sup>42</sup>. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung, insbesondere vor dem Hintergrund des straffen Titrationsschemas, angezeigt war.

Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffes Glimperid erfolgte, wird die Studie LAF237A2308 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.

Zu den Ergebnissen der Studie:

#### Mortalität und Morbidität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimperid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

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

#### Lebensqualität

Die vorgelegten Daten zur Lebensqualität (SF-36: PCS = Physical Component Summary und SF-36 MCS = Mental Component Summary) ergaben keinen Unterschied hinsichtlich der

---

<sup>12</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Vildagliptin in Kombination mit Metformin lässt sich somit aus den vorgelegten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ableiten.

### Nebenwirkungen

In der Studie traten im Vildagliptin-Arm nicht schwere Hypoglykämien (bestätigte Hypoglykämien, Blutglukosewert < 50 mg/dl; Grad 1 Hypoglykämien mit oder ohne spezifische Behandlungsfolge, ohne Fremdhilfe) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (34 (2,2 %) vs. 266 (17,5 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,09; 0,18],  $p < 0,001$ ). Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Wie bereits ausgeführt, wurde mit einer Initialdosis von 2 mg und der schrittweisen Dosiserhöhung um jeweils 2 mg eine intensive blutzuckersenkende Therapie verfolgt, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden sein kann, insbesondere vor dem Hintergrund des niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes von durchschnittlich 7,3 %. Darüber hinaus konnte eine Titration des Sulfonylharnstoffes ab einem Blutglukose-Wert, der bereits im unteren anzustrebenden Bereich liegt (> 100 mg/dl Blutglukose, entsprechend 112 mg Plasmaglukose), erfolgen<sup>13</sup>. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein schnelles Absinken des HbA1c-Wertes in den ersten 16 Wochen im Glimepirid-Arm zu beobachten (mittlerer HbA1c-Wert = 6,6 % zu Woche 16). Im Vildagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Vildagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein; diese war im Vergleich zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt.

Es ist anzunehmen, dass die stärker ausgeprägte Blutzuckersenkung und damit das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie im Glimepirid-Arm nicht allein auf die verwendeten Wirkstoffe, sondern auch auf intensive Glimepirid-Titration in der Anfangsphase der Studie zurückzuführen ist. Auf die gemäß Studienprotokoll ausschließlich mögliche Initialdosis von 2 mg Glimepirid, die nicht die gemäß Fachinformation ebenfalls mögliche Minimaldosis von 1 mg berücksichtigt, kann das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien im Glimepirid-Arm bereits in den ersten vier Wochen der Studie zurückgeführt werden. Auch im weiteren Verlauf der Studie traten weiterhin kontinuierlich Hypoglykämien, insbesondere im Glimepirid-Arm, auf; allerdings war die deutlich stärkere Blutzuckersenkung unter Glimepirid im Vergleich zu Vildagliptin ebenfalls über den gesamten Studienverlauf bis zum Studienende sichtbar. Im Glimepirid-Arm führten Hypoglykämien bei 14 Patienten zu einem Studienabbruch, wohingegen im Vildagliptin-Arm kein Patient die Therapie aufgrund eines hypoglykämischen Ereignisses abbrach.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen. So wurde zum einen eine Auswertung der Teilpopulation mit konstanter Glimepirid-Dosis von 2 mg vorgelegt um zu zeigen, dass das gewählte Titrationsschema der Studie keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu Hypoglykämien hat. Da die Variable „Glimepirid-Dosis“ sich erst im Verlauf der Studie ergeben hat und damit abhängig von der Behandlung war, entsteht ein deutliches Ungleichgewicht bezüglich der Patientenzahl zwischen der Interventions- und der Kontroll-Gruppe. Da die zu vergleichenden Gruppen auf Basis einer nicht-zufälligen Selektion der Patienten (individuelles Therapieansprechen) gebildet wurden, handelt es sich bei

---

<sup>13</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

dieser Auswertung nicht mehr um einen randomisierten Vergleich von Vildagliptin mit Glimepirid.

Auch die zusätzlichen Auswertungen zu Hypoglykämien mit Adjustierung nach dem zuletzt gemessenen HbA1c-Wert mit dem Ziel, die Unabhängigkeit des Auftretens von Hypoglykämien gegenüber dem vorliegenden HbA1c-Wert zu belegen, sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da auch hier die Behandlung das adjustierende Merkmal beeinflusst haben kann; zudem sind diese Analysen auf den Zeitpunkt 18 Wochen nach Studienbeginn beschränkt. Darüber hinaus ist der HbA1c-Wert zwar für eine vergleichende Einschätzung der mittleren Blutzuckerläufe zwischen den Behandlungsgruppen der zurückliegenden 8 – 12 Wochen geeignet, jedoch nicht als adjustierender Faktor auf individueller Patientenebene, da der HbA1c-Wert zu einem festgesetzten Zeitpunkt (hier 18 Wochen) nur bedingt Aussagen über den zu diesem Zeitpunkt aktuellen Blutzuckerwert zulässt.

Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den vorgelegten Daten nicht ableiten, da die in der Studie verwendete Operationalisierung nicht geeignet war, schwere Hypoglykämien von nicht schweren Hypoglykämien mit ausreichender Sicherheit voneinander abzugrenzen bzw. tatsächlich nur schwere Hypoglykämien zu erfassen. Gleichzeitig wurden auch hypoglykämische Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen (wie neurologische Ausfälle, Koma) oder medizinischen Maßnahmen (z.B. Glukoseinfusion) verbunden waren. Dies gilt auch für die in der Studie als SUE klassifizierten Hypoglykämien, bei denen Fremdhilfe erforderlich war, ohne dass es sich hierbei um medizinische Maßnahmen handeln musste.

Insgesamt ist eine valide Bewertung der Ergebnisse zu symptomatischen sowie zu schweren Hypoglykämien auf Basis dieser Daten nicht möglich.

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

Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Ein Zusatznutzen von Vildagliptin in Kombination mit Metformin bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende/schwere/nicht-schwere bestätigte Hypoglykämien, Gesamtrate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse) lässt sich daher insgesamt nicht ableiten.

In der Gesamtschau kann somit auf Basis der Studie LAF237A2308 insbesondere im Hinblick auf die beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der straffen Therapieintensivierung im Glimepiridarm und der ungeeigneten Operationalisierung von schweren Hypoglykämien sowie aufgrund fehlender Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit keine Aussage zum Zusatznutzen von Vildagliptin in der Kombination mit Metformin, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid)) getroffen werden.

Die Studien LAF237AFR03, Jeon 2011 und LAF237ADE06T sind aus folgenden Gründen ebenfalls nicht für eine Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit Metformin, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit Metformin) geeignet:



## Studie LAF237AFR03

Bei der Studie LAF237AFR03 handelt es sich um eine 24-wöchige, offene, multizentrische randomisierte Studie. In dieser Studie wurden ausschließlich ältere Patienten im Alter von 65 bis 80 Jahren mit unzureichender Metformin-Monotherapie (mit maximal verträglicher Dosis in den letzten 3 Monaten) eingeschlossen. 22 Patienten wurden dem Interventionsarm mit einer Intervention von Vildagliptin 50 mg in Kombination mit 1000 mg Metformin 2 mal täglich zugeordnet und 23 Patienten dem Vergleichsarm, in dem eine Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum („herkömmliche Therapie“), welches in Kombination verschrieben werden konnte, erfolgte. Nach der Randomisierung in den Vergleichsarm wählte die behandelnde Person nach eigenem Ermessen unter einem der möglichen Kombinationspartner (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone oder Acarbose). Lediglich 6 der 23 Patienten erhielten eine Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt für die vorliegende Fragestellung nur die Ergebnisse dieser 6 Patienten im Vergleichsarm dar. Da die Zuweisung zu den unterschiedlichen Therapiealternativen jedoch nicht zufällig erfolgte, ist die Strukturgleichheit der Glimepirid-Gruppe im Vergleich zur Vildagliptin-Gruppe bei dieser Art der Auswertung nicht mehr gewährleistet. Die Ergebnisse für diese geringe Patientenzahl sind somit nicht valide interpretierbar.

Des Weiteren war ein Einschlusskriterium für die Studie ein HbA1c-Wert von > 6,5%. Dieser Wert liegt am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen HbA1c-Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten, insbesondere in Anbetracht des hohen Patientenalters, überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war, da für Patienten höheren Alters laut Leitlinien ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 % und 8 % als sinnvoll erachtet wird.<sup>14</sup>

## Jeon 2011

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, monozentrische, 32-wöchige Studie, in der Patienten untersucht wurden, die hinsichtlich ihrer Diabetes mellitus Erkrankung therapienaiv waren oder eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum (z.B. Glimepirid 2 mg bis 4 mg pro Tag oder Metformin 500 mg bis 1000 mg täglich für weniger als 6 Monate) erhielten.

Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet, da sowohl therapienaive als auch Patienten eingeschlossen wurden, die auf eine Monotherapie mit oralen Antidiabetika (Glimepirid oder Metformin) für weniger als 6 Monate eingestellt waren. Therapienaive Patienten oder Patienten, die mit einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt wurden, entsprechen jedoch nicht der Zielpopulation (Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist).

Diejenigen Patienten, die mit Metformin vorbehandelt wurden, erhielten in der Vorbehandlung eine Tagesdosis von 500 mg bis 1000 mg Metformin. Dies entspricht lediglich 17 % bis 33 % der maximal zugelassenen täglichen Metformin-Dosis von 3000 mg. Es ist davon auszugehen, dass diese geringen Metformin-Dosierungen nicht für alle Patienten auch die ma-

---

<sup>14</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

ximal verträgliche Dosis darstellen, so dass auch diese Patienten nicht der Zielpopulation entsprachen.

Des Weiteren erfolgte die Dosierung des Sulfonylharnstoffes nicht zulassungskonform. Die Glimepirid-Initialdosis zu Studienbeginn betrug 4 mg. Gemäß Fachinformation beginnt bei Patienten, die mit der maximalen Tagesdosis von Metformin alleine keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erreichten, die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise erhöht wird. Bei einer zugelassenen Dosierung von 1 bis zu maximal 6 mg stellt eine Gabe von 4 mg keine niedrige Dosis dar.

### **LAF237ADE06T**

In diese randomisierte, offene, monozentrische 24-wöchige Studie wurden insgesamt 45 Patienten im Alter von 30 bis 80 Jahren eingeschlossen, bei denen gemäß Einschlusskriterium „trotz einer Metformin-Monotherapie in einer stabilen, maximalen oder maximal verträglichen Dosis keine ausreichende Blutzuckerkontrolle“ erreicht wurde. Es finden sich jedoch keine Angaben zur Dosierung der Metformin-Behandlung der Patienten vor der Randomisierung. Nach der Randomisierung erhielten alle Patienten eine tägliche Dosis von 2000 mg Metformin (zwei mal tägliche Gabe der Fixkombination Vildagliptin 50 mg/Metformin 1000 mg ohne zusätzliche Metformin-Gabe im Interventionsarm; Glimepirid 1 mal täglich 1 - 4 mg plus 1000 mg Metformin zwei mal täglich im Kontrollarm), unabhängig von ihrer jeweiligen Metformin-Dosierung vor Studienbeginn. Es erscheint fraglich, ob alle Patienten vor Studienbeginn tatsächlich eine Dosierung von genau 2000 mg erhalten haben, oder auch deutlich höhere oder niedrigere Metformin-Dosierungen erhielten. Des Weiteren ist somit auch nicht auszuschließen, dass für einen Teil der Patientenpopulation die maximal verträgliche Metformin-Dosierung, unter der keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden konnte, deutlich > 2000 mg betrug. Damit entspricht die untersuchte Patientenpopulation nicht der Zielpopulation. Somit ist auch die Studie LAF237ADE06T nicht geeignet, die vorliegende Fragestellung zu beantworten.

Da die Studien LAF237AF03, Jeon 2011 und LAF237ADE06T nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet sind, wurde die im Dossier vorgelegte Meta-Analyse der Studien LAF237A2308, LAF237AF03, Jeon 2011 und LAF237ADE06T nicht berücksichtigt.

In der Gesamtbetrachtung liegt für Vildagliptin in Kombination mit Metformin, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit Metformin) vor.

- c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist

Für Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn der Blutzucker

trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

- d) Dreifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Für Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen zu keiner adäquaten Blutzuckerkontrolle führen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

- e) Kombination Vildagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Für Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer werden in dieser Patientengruppe für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden und zum anderen Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin allein behandelt wurden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin plus Humaninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie; diese Patientengruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.

Für Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 vorgelegt und nur die Patienten ausgewertet, die eine Vorbehandlung mit Metformin erhielten.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine 24-wöchige, Placebo-kontrollierte Studie, in der Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit stabiler Insulindosis mit oder ohne Metformin (mind. 1500 mg täglich oder einer maximal verträglichen Dosis) und unzureichender glykämischer Kontrolle untersucht wurden. Die Patienten erhielten zweimal täglich 50 mg Vildagliptin mit Insulin und ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Interventionsarm; 228 Patienten, davon erhielten 139 Patienten Metformin) bzw. zweimal täglich Placebo und Insulin sowie ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Vergleichsarm; 221 Patienten, davon erhielten 137 Patienten Metformin).

Der G-BA erachtet diese Studie jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist in der Tatsache begründet, dass in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Die Patienten beider Behandlungsarme waren angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen. Dies bedeutet, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte (max. 10 %-ige Dosissteigerung im Vergleich zu Baseline); Dosisanpassungen waren lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien oder bei wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten möglich. Auch ein Wechsel des Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt.

Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle diabetische Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen und bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie zu optimieren, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, und nicht erst als Reaktion auf diese Ereignisse. Das strikte Vorgehen in der Studie LAF237A23135, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diese Studie ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Für den Vergleich der Kombination Vildagliptin mit Insulin allein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin hat der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Insulin vorlegt. Es wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens insgesamt 9 Studien eingeschlossen.

Auf der Seite der Intervention Vildagliptin plus Insulin schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 ein, die auch für den direkten Vergleich der Intervention Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin vorgelegt wurde, und wertet für den indirekten Vergleich die Teilpopulation aus, die keine Metformin-Vorbehandlung erhielt (89 im Interventions- bzw. 84 Patienten im Vergleichsarm). Auf der Seite der Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin werden 8 Studien eingeschlossen (Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimmattila 1999, Aviles-Santa 1999, Douek 2005 und Guigliano 1993). Dabei stellt die Studie LAF237A23135 die Verbindung zwischen dem Brückenkomparator Insulin (ohne Metformin) zu Vildagliptin plus Insulin her. In den weiteren Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, ist eine Vergleichbarkeit des jeweiligen Brückenkomparators Insulin ggf. plus Placebo zur Referenzstudie LAF237A23135 nicht gegeben. In der Studie LAF237A23135 war die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, d.h. Insulintyp und -therapieregime durften nicht verändert und die Dosis des Insulins musste stabil gehalten werden (s.o.), wohingegen in allen anderen für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien im Verlauf der Studie eine patientenindividuelle Optimierung der Insulindosis möglich war. Da die Behandlung, die als Brückenkomparator betrachtet werden soll, somit in den jeweiligen Studienarmen offensichtlich unterschiedlich ist, liegt für den vorgelegten indirekten Vergleich kein gemeinsamer Brückenkomparator vor, der die Ähnlichkeitsannahme erfüllt. Folglich sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht valide zu interpretieren.

Des Weiteren sind die Studien Civera 2008, Vähätalo 2007, Ryysy 2001, Mäkimmattila 1999, Douek 2005 und Guigliano 1993 nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da die untersuchten Patientenpopulationen nicht der für die Beantwortung der Fragestellung erforderlichen Zielpopulation entsprechen. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter einer Monotherapie (z.B. Guigliano 1993, Ryysy 2001 und Mäkimmattila 1999) oder Kombinationstherapie (z.B. Vähätalo 2007, Civera 2008, Douek 2005) mit oralen Antidiabetika keine

ausreichende glykämische Kontrolle erreichten. Es wurden jedoch nicht Patienten mit stabiler Insulindosis und unzureichender glykämischer Kontrolle untersucht; eine vorherige Insulintherapie war mitunter sogar als Ausschlusskriterium definiert (Studien Ryysy 2001 und Mäkimattika 1999). Patienten, die bereits ein stabile Insulindosis erhalten haben und hiermit keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichen, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium als Patienten, die bisher nur eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) oder eine kombinierte OAD-Therapie, jedoch bisher kein Insulin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können sich unterschiedliche Therapieeffekte ergeben. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation nicht ohne weiteres gegeben.

Bei der Studie Yilmaz 2007 handelt es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie. Im Rahmen der Studien Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999 und Guigliano 1993 war keine Optimierung der Insulintherapie hinsichtlich Wechsel des Insulintyps oder –therapieregimes möglich. Bei einer Insulintherapie ist es jedoch üblich, nicht nur die Insulindosis, sondern auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen und bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie zu optimieren, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, und nicht erst als Reaktion auf diese Ereignisse. Das strikte Vorgehen in diesen Studien – ebenso wie in Studie LAF237A23135 – das Therapieregime unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diese Studien sind somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Ungeachtet dessen liegen für Vildagliptin in Kombination mit Insulin und ggf. Metformin keine Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis (mit oder ohne Metformin) zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.

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

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

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

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

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Galvus<sup>®</sup>/ Jalra<sup>®</sup>/ Xiliarx<sup>®</sup> (Wirkstoff: Vildagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2013):

Galvus<sup>®</sup>:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000771/WC500020327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf)

Jalra<sup>®</sup>:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001048/WC500038241.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001048/WC500038241.pdf)

Xiliarx<sup>®</sup>:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001051/WC500057684.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001051/WC500057684.pdf)

Nach Markteinführung wurden im Rahmen der Spontanberichterstattung Fälle von akuter Pankreatitis als Nebenwirkung von Vildagliptin gemeldet. Die Patienten sollen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden

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

### 2.4 Therapiekosten

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

#### Verbrauch:

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

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

Für Vildagliptin als Monotherapie oder in Zweifach-Kombination mit Metformin, Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff oder in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) wird eine zweimal tägliche Dosierung von je 50 mg (100 mg täglich) empfohlen. Für die Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff beträgt die empfohlene Dosis 50 mg einmal täglich morgens.

Für Metformin in Kombination mit Insulin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen von bis zu 3 g Metformin täglich, verteilt über 2 - 3 Tagesdosen, möglich. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/ Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 mg - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Dosis von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Anfangsdosis von Glimepirid in der Monotherapie beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise erhöht werden. Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Glimepirid-Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation<sup>15</sup> liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 – 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

#### Kosten:

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

---

<sup>15</sup> Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

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

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

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

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

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

## **2. Bürokratiekosten**

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



#### 4.      **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 17. Juli 2012 eingegangen am 19. Juli 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. September 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. März 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 28. März 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 3 VerfO des Wirkstoffs Vildagliptin ist der 1. April 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. März 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vildagliptin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2013 statt. Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. August 2013 mit der Bewertung der im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen, insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, beauftragt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. September 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum  | Beratungsgegenstand   |
|-----------------------------|--|---|
| AG § 35a                    | 21. August 2012  | Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. September 2012   | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. April 2013   | Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers  |
| AG § 35a                    | 30. Juli 2013  | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 5. August 2013<br>6. August 2013                           | Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung                                       |
| AG § 35a                    | 20. August 2013<br>3. September 2013<br>17. September 2013 | Beratung über die Dossierbewertung sowie das Addendum des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens                  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. September 2013   | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                      | 1. Oktober 2013  | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL   |

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## **5. Beschluss**

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin**

Vom 1. Oktober 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am zuletzt geändert am 08.10.2013 (BAnz AT 29.10.2013 B1)

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

## Vildagliptin

Beschluss vom: 1. Oktober 2013  
In Kraft getreten am: 1. Oktober 2013  
BAnz AT 15.11.2013 B2

### Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand Oktober 2012)

Galvus®/Jalra® /Xiliarx® ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit

- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,
- einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.<sup>1</sup>

In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

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

- a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

<sup>1</sup>Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt dieses Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung von Vildagliptin nach § 35a SGB V.

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>2</sup> (Studie LAF237A2308):

| Intervention<br>Vildagliptin + Metformin                                 |                                       | Kontrolle<br>Glimepirid + Metformin |                                       | Intervention vs.<br>Kontrolle                          |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Gesamt N <sup>3</sup>  | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Gesamt N <sup>3</sup>               | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert                  |
| <b>Mortalität</b>  |                                       |                                     |                                       |  |
| Gesamtmortalität   |                                       |                                     |                                       |  |
| 1553   | 11 (0,7)                              | 1546                                | 6 (0,4)                               | Peto-OR: 1,80<br>[0,69;4,66]<br>p = 0,331 <sup>4</sup> |
| <b>Morbidität</b>  |                                       |                                     |                                       |  |
| <b>Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität (CCV)<sup>5</sup></b> |                                       |                                     |                                       |  |
| Gesamt CCV-Ereignisse  |                                       |                                     |                                       |  |
| 1553   | 59 (3,8)                              | 1546                                | 60 (3,9)                              | RR: 0,98<br>[0,69;1,39]<br>p = 0,926                   |
| Kardiale Morbidität <sup>6</sup>   |                                       |                                     |                                       |  |

<sup>2</sup> Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 13-16 vom 27. Juni 2013 sowie dem Addendum A13-30 zum Auftrag A13-16 vom 29. August 2013

<sup>3</sup> entspricht Safety-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mind. einer Gabe der Studienmedikation, die mind. eine Untersuchung nach Studienbeginn (post-baseline) hatten

<sup>4</sup> Schätzer und KI asymptotisch, Peto Odds Ratio aufgrund geringer Ereignisraten, Fisher´s exakter Test für p-Wert.

<sup>5</sup> Endpunkt mit einer Auswahl von a priori definierten High Level Group Terms und Preferred Terms in den Bereichen AKS, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz dekompensiert, Tod, periphere Gefäßerkrankungen, Schlaganfall, Synkope, TIA.

<sup>6</sup> Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRASOC „Herzkrankungen“.

| Intervention<br>Vildagliptin + Metformin |                                       | Kontrolle<br>Glimepirid + Metformin |                                       | Intervention vs.<br>Kontrolle         |                                      |                                  |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Gesamt N <sup>3</sup>                    | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Gesamt N <sup>3</sup>               | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                                      |                                  |
| 1553                                     | 42 (2,7)                              | 1546                                | 42 (2,7)                              | RR: 1,00<br>[0,65; 1,52]<br>p > 0,999 |                                      |                                  |
| <b>Zerebrale Morbidität<sup>7</sup></b>  |                                       |                                     |                                       |                                       |                                      |                                  |
| 1553                                     | 32 (2,1)                              | 1546                                | 29 (1,9)                              | RR: 1,10<br>[0,67; 1,81]<br>p = 0,796 |                                      |                                  |
| <b>Lebensqualität</b>                    |                                       |                                     |                                       |                                       |                                      |                                  |
| N  | Werte Stu-<br>dien-beginn<br>MW (SE)  | Anderung<br>Studienende<br>MW (SE)  | N                                     | Werte Stu-<br>dien-beginn<br>MW (SE)  | Anderung Stu-<br>dienende MW<br>(SE) | Differenz<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
| <b>SF-36: PCS</b>                        |                                       |                                     |                                       |                                       |                                      |                                  |
| 1347                                     | 48,48 (0,25)                          | 20,45 (0,03)                        | 1301                                  | 48,50<br>(0,26)                       | 20,43 (0,03)                         | 0,02 [-0,06;0,09]<br>p = 0,68    |
| <b>SF-36: MCS</b>                        |                                       |                                     |                                       |                                       |                                      |                                  |
| 1347                                     | 49,00 (0,32)                          | 31,68 (0,04)                        | 1301                                  | 49,40<br>(0,30)                       | 31,66 (0,04)                         | 0,03 [-0,08;0,14]<br>p = 0,63    |
| Intervention<br>Vildagliptin + Metformin |                                       | Kontrolle<br>Glimepirid + Metformin |                                       | Intervention vs.<br>Kontrolle         |                                      |                                  |
| Gesamt N <sup>3</sup>                    | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Gesamt N <sup>3</sup>               | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |                                      |                                  |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>           |                                       |                                     |                                       |                                       |                                      |                                  |
| <b>Gesamtrate UE<sup>8</sup></b>         |                                       |                                     |                                       |                                       |                                      |                                  |
| 1553                                     | 1291 (83,1)                           | 1546                                | 1335 (86,4)                           | n.b.                                  |                                      |                                  |
| <b>Gesamtrate SUE<sup>8</sup></b>        |                                       |                                     |                                       |                                       |                                      |                                  |
| 1553                                     | 236 (15,2)                            | 1546                                | 253 (16,4)                            | RR = 0,93<br>[0,79;1,09]<br>p = 0,38  |                                      |                                  |

<sup>7</sup> Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“.

<sup>8</sup> Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.

| Intervention<br>Vildagliptin + Metformin   |                                       | Kontrolle<br>Glimepirid + Metformin |                                       | Intervention vs.<br>Kontrolle          |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Gesamt N <sup>3</sup>  | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Gesamt N <sup>3</sup>               | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert  |
| <b>Therapieabbrüche wegen UE<sup>8</sup></b>   |                                       |                                     |                                       |  |
| 1553   | 130 (8,4)                             | 1546                                | 166 (10,7)                            | RR = 0,78<br>[0,63; 0,97]<br>p = 0,03  |
| <b>Hypoglykämien</b>   |                                       |                                     |                                       |  |
| <b>Schwere Hypoglykämien</b>   |                                       |                                     |                                       |  |
| Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar.               |                                       |                                     |                                       |  |
| <b>Nicht schwere, bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker &lt; 50 mg/dL)<sup>9</sup></b> |                                       |                                     |                                       |  |
| 1539 <sup>10</sup>   | 34 (2,2)                              | 1520 <sup>10</sup>                  | 266 (17,5)                            | 0,13<br>[0,09; 0,18]<br>p < 0,001      |
| <b>Pankreatitis<sup>11</sup></b>   |                                       |                                     |                                       |  |
| 1553   | 6 (0,4)                               | 1546                                | 6 (0,4)                               | RR = 1,00<br>[0,32; 3,09]<br>p > 0,999 |
| <b>Nierenfunktionsstörung<sup>12</sup></b>   |                                       |                                     |                                       |  |
| 1553   | 97 (6,2)                              | 1546                                | 89 (5,8)                              | RR = 1,08<br>[0,82; 1,43]<br>p = 0,597 |
| <b>HbA1c-Veränderung<sup>13</sup></b>  |                                       |                                     |                                       |  |
| <b>Ausgangswert</b>  |                                       |                                     |                                       |  |
| Intervention<br>Vildagliptin + Metformin   |                                       | Kontrolle<br>Glimepirid + Metformin |                                       |  |
| Gesamt N <sup>10</sup>   | MW (SE)                               | Gesamt N <sup>10</sup>              | MW (SE)                               |  |
| 1517   | 7,31 % (0,02)                         | 1475                                | 7,31 % (0,02)                         |  |

<sup>9</sup> Aus dem Addendum A13-30 des IQWiG zum Auftrag A13-16 vom 29. August 2013

<sup>10</sup> ITT-Population, definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, die mind. eine Efficacy-Untersuchung nach Studienbeginn (post-baseline) während der Zweifachtherapie hatten (Untersuchungen während der Notfallbehandlung wurden nicht berücksichtigt).

<sup>11</sup> Umfasst die folgenden MedDRAPreferred Terms: Pankreatitis, akute Pankreatitis und chronische Pankreatitis

<sup>12</sup> MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“

<sup>13</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

| Intervention<br>Vildagliptin + Metformin               |                                       | Kontrolle<br>Glimepirid + Metformin |                                       | Intervention vs.<br>Kontrolle           |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Gesamt N <sup>3</sup>                                  | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Gesamt N <sup>3</sup>               | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert   |
| <b>Änderung von Baseline zu Woche 104<sup>14</sup></b> |                                       |                                     |                                       |   |
| Veränderung MW (SE) <sup>15</sup>                      |                                       | Veränderung MW <sup>15</sup> (SE)   |                                       | MW (SE)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert          |
| -0,03 (0,02)   |                                       | -0,13 (0,02)                        |                                       | 0,10 (0,03)<br>[0,04;0,16]<br>p < 0,001 |

Verwendete Abkürzungen:

AKS = Akutes Koronarsyndrom; DSC-r = Diabetes Symptom Checklist revised; HbA1c = glykiertes Hämoglobin; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = medical Dictionary for Regulatory Activities; MCS = Mental Component Summary; mind. = mindestens; MW = Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; PCS = Physical Component Summary; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; SF-36 = Short Form (36) Health Survey; SOC = System Organ Class; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; vs. = versus

- c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

*(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)*

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Dreifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin

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

<sup>14</sup> Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und HbA1c zur Baseline als Kovariate); Analyse erfolgte nachträglich, da im Studienbericht von einer Auswertung dieses Endpunktes abgesehen wurde

<sup>15</sup> Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und HbA1c zur Baseline und gepooltem Zentrum als Kovariaten)



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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- e) Kombination Vildagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

Anzahl: ca. 522 500 Patienten

- b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

- c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist:

Anzahl: ca. 35 900 Patienten

- d) Dreifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Anzahl: ca. 62 400 Patienten

- e) Kombination Vildagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Anzahl: ca. 450 000 - 650 000 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Galvus®/Jalra® /Xiliarx® (Wirkstoff: Vildagliptin) unter folgendem Link freizugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2013):

Galvus®:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000771/WC500020327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf)

Jalra®:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001048/WC500038241.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001048/WC500038241.pdf)

Xiliarx®:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001051/WC500057684.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001051/WC500057684.pdf)

Nach Markteinführung wurden im Rahmen der Spontanberichterstattung Fälle von akuter Pankreatitis als Nebenwirkung von Vildagliptin gemeldet. Die Patienten sollen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

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

### 4. Therapiekosten

a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie  | Wirkstärke | Menge pro Packung (Tabletten) <sup>16</sup> | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) |
|---|------------|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |            |   |  |
| Vildagliptin  | 50 mg      | 90  | 730                                      |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) |            |   |  |
| Glibenclamid <sup>17</sup><br>oder<br>Glimepirid                                  | 3,5 mg     | 180   | 182,5 - 1095                             |
|   | 1 - 6 mg   | 180   | 365                                      |

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie  | Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>16</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte   |
|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |   |   |
| Vildagliptin  | 92,92 €                                     | 80,70 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 10,37 € <sup>19</sup> ]  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) |   |   |
| Glibenclamid <sup>20</sup><br>oder<br>Glimepirid <sup>20</sup>                    | 14,93 €<br>16,87 € - 82,53 €                | 12,77 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,31 € <sup>19</sup> ]<br>14,55 € <sup>18</sup> - 75,02 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,47 € - 5,66 € <sup>19</sup> ] |

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

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

**Jahrestherapiekosten:**

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |                                  |
| Vildagliptin  | 654,57 €                         |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) |                                  |
| Glibenclamid oder   | 12,95 € - 77,68 €                |
| Glimepirid  | 29,50 € - 152,12 €               |

<sup>16</sup> jeweils größte Packung

<sup>17</sup> für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg

<sup>18</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

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

<sup>20</sup> Festbetrag

- b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus                   | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|------------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |                                    |  |                                       |                                      |
| Vildagliptin   | kontinuierlich,<br>2 x täglich     | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Metformin  | kontinuierlich,<br>2 - 3 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)</b> |                                    |  |                                       |                                      |
| Glibenclamid oder  | kontinuierlich,<br>1 - 2 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Glimepirid   | kontinuierlich,<br>1 x täglich     | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Metformin  | kontinuierlich,<br>2 - 3 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie   | Wirkstärke  | Menge pro Packung (Tabletten) <sup>31</sup> | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) |
|--|-------------|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |             |   |  |
| Vildagliptin   | 50 mg       | 90  | 730                                      |
| Metformin <sup>21</sup>  | 1000 mg     | 180   | 365 - 1095                               |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)</b> |             |   |  |
| Glibenclamid <sup>17</sup> oder  | 3,5 mg      | 180   | 182,5 - 1095                             |
| Glimepirid <sup>17</sup>   | 1 mg - 6 mg | 180   | 365                                      |
| Metformin <sup>21</sup>  | 1000 mg     | 180   | 365 - 1095                               |

<sup>21</sup> für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 - 3 g

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie   | Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>32</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte   |
|--|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |   |   |
| Vildagliptin   | 92,92 €                                     | 80,70 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 10,37 € <sup>19</sup> ]  |
| Metformin <sup>20</sup>  | 18,78 €                                     | 16,31 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,62 € <sup>19</sup> ]   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)</b> |   |   |
| Glibenclamid <sup>20</sup> oder<br>Glimepirid <sup>20</sup>  | 14,93 €<br>16,87 € - 82,53 €                | 12,77 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,31 € <sup>19</sup> ]<br>14,55 € - 75,02 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,47 € - 5,66 € <sup>19</sup> ] |
| Metformin <sup>20</sup>  | 18,78 €                                     | 16,31 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,62 € <sup>19</sup> ]   |

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

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

**Jahrestherapiekosten:**

| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten pro Patient         |
|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |
| Vildagliptin + Metformin   | 687,64 € - 753,79 €                      |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)</b> |  |
| Glibenclamid + Metformin oder<br>Glimepirid + Metformin  | 46,02 € - 176,90 €<br>62,58 € - 251,34 € |

- c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie  | Behandlungsmodus   | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |  |                                       |                                      |
| Vildagliptin  | kontinuierlich,<br>1 x täglich <sup>22</sup>                         | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Glibenclamid oder<br>Glimepirid   | kontinuierlich,<br>1 - 2 x täglich<br>kontinuierlich,<br>1 x täglich | kontinuierlich<br>kontinuierlich         | 365<br>365                            | 365<br>365                           |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</b> |  |  |                                       |                                      |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)  | Kontinuierlich,<br>1 - 2 x täglich                                   | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Glibenclamid oder<br>Glimepirid   | kontinuierlich,<br>1 - 2 x täglich<br>kontinuierlich,<br>1 x täglich | kontinuierlich<br>kontinuierlich         | 365<br>365                            | 365<br>365                           |
| <b>Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin</b>   |  |  |                                       |                                      |
| <u>Konventionelle Insulintherapie</u><br>Mischinsulin   | kontinuierlich,<br>1 - 2 x täglich                                   | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie  | Wirkstärke (mg)       | Menge pro Packung (Tabletten) <sup>32</sup> | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) |
|---|-----------------------|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |                       |   |  |
| Vildagliptin  | 50                    | 90  | 365                                      |
| Glibenclamid <sup>17</sup> oder<br>Glimepirid   | 3,5 mg<br>1 mg - 6 mg | 180<br>180                                  | 182,5 - 1095<br>365                      |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</b> |                       |   |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>23</sup>  | 100 I.E. / ml         | 3000 I.E.                                   | 13 797 - 27 594 I.E.                     |

<sup>22</sup> Gemäß Fachinformation beträgt in einer Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff die empfohlene Dosis von Vildagliptin 50 mg einmal täglich.

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

|   |                       |            |                      |
|---|-----------------------|------------|----------------------|
| Glibenclamid oder<br>Glimepirid   | 3,5 mg<br>1 mg - 6 mg | 180<br>180 | 182,5 - 1095<br>365  |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin  |                       |            |                      |
| <u>Konventionelle In-<br/>sulintherapie</u><br>Mischinsulin <sup>23</sup> | 100 I.E. / ml         | 3000 I.E.  | 13 797 - 27 594 I.E. |

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie   | Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>16</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte   |
|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel  |   |   |
| Vildagliptin   | 92,92 €                                     | 80,70 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 10,37 € <sup>19</sup> ]  |
| Glibenclamid <sup>35</sup> oder<br>Glimepirid <sup>35</sup>  | 14,93 €<br>16,87 € - 82,53 €                | 12,77 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,31 € <sup>19</sup> ]<br>14,55 € - 75,02 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,47 € - 5,66 € <sup>19</sup> ] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |   |   |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>20</sup>   | 89,64 €                                     | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ]   |
| Glibenclamid <sup>20</sup> oder<br>Glimepirid <sup>20</sup>  | 14,93 €<br>16,87 € - 82,53 €                | 12,77 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,31 € <sup>19</sup> ]<br>14,55 € - 75,02 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,47 € - 5,66 € <sup>19</sup> ] |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin   |   |   |
| <u>Konventionelle Insulintherapie</u><br>Mischinsulin <sup>20</sup>  | 89,64 €                                     | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ]   |

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

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

| Bezeichnung der Therapie          | zusätzlich notwendige GKV-Leistungen |                                |              |                  |                     |
|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------------|------------------|---------------------|
|                                   | Bezeichnung                          | Kosten / Packung <sup>24</sup> | Anzahl / Tag | Verbrauch / Jahr | Kosten / Jahr       |
| Kombinations-<br>therapie mit Hu- | Blutzucker-<br>teststreifen          | 13,90 €                        | 1 - 3        | 365 - 1095       | 101,47 € - 304,41 € |

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

|   |           |        |       |            |                  |
|---|-----------|--------|-------|------------|------------------|
| maninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) | Lanzetten | 3,80 € | 1 - 3 | 365 - 1095 | 6,94 € - 20,80 € |
|---|-----------|--------|-------|------------|------------------|

### Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten pro Patient           |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel  |  |
| Vildagliptin + Glibenclamid oder<br>Vildagliptin + Glimepirid  | 340,23 € - 404,97 €<br>356,79 € - 479,41 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glibenclamid oder Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glimepirid   | 388,08 € - 827,95 €<br>404,64 € - 902,39 € |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin   |  |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)  | 375,14 € - 750,28 €                        |
| Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:   |  |
| Blutzuckerteststreifen   | 101,47 € - 304,41 €                        |
| Lanzetten  | 6,94 € - 20,80 €                           |

- d) Dreifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

### Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie        | Behandlungsmodus                   | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---------------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel     |                                    |  |                                       |                                      |
| Vildagliptin                    | kontinuierlich,<br>2 x täglich     | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Metformin                       | kontinuierlich,<br>2 - 3 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Glibenclamid oder<br>Glimepirid | kontinuierlich,<br>1 - 2 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
|                                 | kontinuierlich,<br>1 x täglich     | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |



| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |                                 |                |     |     |
|---|---------------------------------|----------------|-----|-----|
| Humaninsulin (NPH-Insulin) +  | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Metformin   | kontinuierlich, 2 - 3 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam                  |                                 |                |     |     |
| <u>Konventionelle Insulintherapie</u><br>Mischinsulin   | 1 - 2 x täglich                 | kontinuierlich | 365 | 365 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie  | Wirkstärke            | Menge pro Packung (Tabletten) <sup>31</sup> | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) |
|---|-----------------------|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |                       |   |  |
| Vildagliptin  | 50 mg                 | 90  | 730                                      |
| Metformin <sup>21</sup>   | 1000 mg               | 180   | 365 - 1095                               |
| Glibenclamid <sup>17</sup> oder<br>Glimepirid   | 3,5 mg<br>1 mg - 6 mg | 180<br>180                                  | 182,5 - 1095<br>365                      |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |                       |   |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>23</sup>  | 100 I.E. / ml         | 3000 I.E.                                   | 13 797 - 27 594 I.E.                     |
| Metformin <sup>23</sup>   | 1000 mg               | 180   | 365 - 1095                               |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam                  |                       |   |  |
| <u>Konventionelle Insulintherapie</u><br>Mischinsulin <sup>23</sup>                           | 100 I.E. / ml         | 3000 I.E.                                   | 13 797 - 27 594 I.E.                     |

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie    | Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>32</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte      |
|-----------------------------|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel |   |  |
| Vildagliptin                | 92,92 €                                     | 80,70 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 10,37 € <sup>19</sup> ] |
| Metformin <sup>20</sup>     | 18,78 €                                     | 16,31 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,62 € <sup>19</sup> ]  |

| Bezeichnung der Therapie  | Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>32</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte   |
|---|---|---|
| Glibenclamid <sup>20</sup> oder<br>Glimepirid <sup>20</sup>                                   | 14,93 €<br>16,87 € - 82,53 €                | 12,77 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,31 € <sup>19</sup> ]<br>14,55 € - 75,02 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,47 € - 5,66 € <sup>19</sup> ] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |   |   |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>20</sup>  | 89,64 €                                     | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ]   |
| Metformin <sup>20</sup>   | 18,78 €                                     | 16,31 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,62 € <sup>19</sup> ]   |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam                  |   |   |
| <u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin <sup>20</sup>                              | 89,64 €                                     | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ]   |

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie   | zusätzlich notwendige GKV-Leistungen |                                |              |                  |                     |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------|------------------|---------------------|
|  | Bezeichnung                          | Kosten / Packung <sup>25</sup> | Anzahl / Tag | Verbrauch / Jahr | Kosten / Jahr       |
| Kombinationstherapie mit Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) | Blutzucker-teststreifen              | 13,90 €                        | 1 - 3        | 365 - 1095       | 101,47 € - 304,41 € |
|  | Lanzetten                            | 3,80 €                         | 1 - 3        | 365 - 1095       | 6,94 € - 20,80 €    |

#### Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten pro Patient           |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |  |
| Vildagliptin + Metformin + Glibenclamid oder<br>Vildagliptin + Metformin + Glimepirid         | 700,59 € - 831,47 €<br>717,14 € - 905,91 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin  | 408,21 € - 849,50 €                        |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam                  |  |

<sup>25</sup> Anzahl Teststreifen / Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten / Packung = 200 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe; Stand: 15. August 2013

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten pro Patient       |
|---|--|
| <u>Konventionelle Insulintherapie</u><br>Mischinsulin                                   | 375,14 € - 750,28 €                    |
| Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Blutzuckerteststreifen<br>Lanzetten | 101,47 € - 304,41€<br>6,94 € - 20,80 € |

- e) Kombination Vildagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus                   | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|------------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |                                    |  |                                       |                                      |
| Vildagliptin   | kontinuierlich,<br>2 x täglich     | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)   | kontinuierlich,<br>1 - 2 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Metformin  | Kontinuierlich,<br>2 - 3 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam)</b> |                                    |  |                                       |                                      |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)   | kontinuierlich,<br>1 - 2 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Metformin  | kontinuierlich,<br>2 - 3 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| <b>Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam</b>  |                                    |  |                                       |                                      |
| <u>Konventionelle Insulintherapie</u><br>Mischinsulin  | 1 - 2 x täglich                    | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie           | Wirkstärke | Menge pro Packung (Tabletten) <sup>16</sup> | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) |
|------------------------------------|------------|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b> |            |   |  |
| Vildagliptin                       | 50 mg      | 90  | 730                                      |

| Bezeichnung der Therapie  | Wirkstärke   | Menge pro Packung (Tabletten) <sup>16</sup> | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) |
|---|--------------|---|--|
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>23</sup>  | 100 I.E./ ml | 3000 I.E.                                   | 13 797 – 27 594 I.E.                     |
| Metformin <sup>21</sup>   | 1000 mg      | 180   | 365 - 1095                               |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |              |   |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>23</sup>  | 100 I.E./ ml | 3000 I.E.                                   | 13 797 – 27 594 I.E.                     |
| Metformin <sup>21</sup>   | 1000 mg      | 180   | 365 - 1095                               |
| Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam                  |              |   |  |
| <u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin <sup>23</sup>                              | 100 I.E./ ml | 3000 I.E.                                   | 13 797 – 27 594 I.E.                     |

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie  | Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>16</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte      |
|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |   |  |
| Vildagliptin  | 92,92 €                                     | 80,70 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 10,37 € <sup>19</sup> ] |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>20</sup>  | 89,64 €                                     | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ]  |
| Metformin <sup>20</sup>   | 18,78 €                                     | 16,31 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,62 € <sup>19</sup> ]  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |   |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>23</sup>  | 89,64 €                                     | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ]  |
| Metformin <sup>21</sup>   | 18,78 €                                     | 16,31 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,62 € <sup>19</sup> ]  |
| Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam                  |   |  |
| <u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin <sup>23</sup>                              | 89,64 €                                     | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ]  |

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

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

**Jahrestherapiekosten:**

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |                                  |
| Vildagliptin + Humaninsulin   | 1029,70 € - 1404,84 €            |
| Vildagliptin + Humaninsulin + Metformin   | 1062,77 € - 1504,06 €            |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |                                  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin  | 408,21 € - 849,50 €              |
| <u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin  | 375,14 € - 750,28 €              |

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Oktober 2013 in Kraft.**

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

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## **Bundesministerium für Gesundheit**

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

**Vom 1. Oktober 2013**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 8. Oktober 2013 (BAnz AT 29.10.2013 B1), wie folgt zu ändern:

I.

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

**Vildagliptin**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand Oktober 2012)

Galvus®/Jalra®/Xiliarx® ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit

- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,
- einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.<sup>1</sup>

In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) + Metformin

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

<sup>1</sup> Aufgrund des Verordnungsaußschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt dieses Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung von Vildagliptin nach § 35a SGB V.

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>2</sup> (Studie LAF237A2308):

| Intervention<br>Vildagliptin + Metformin                                 |                                       | Kontrolle<br>Glimepirid + Metformin |                                       | Intervention<br>vs. Kontrolle                           |                                    |                                  |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|------------------------------------|----------------------------------|
| Gesamt N <sup>3</sup>  | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Gesamt N <sup>3</sup>               | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert                   |                                    |                                  |
| <b>Mortalität</b>  |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| <b>Gesamtmortalität</b>  |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| 1 553  | 11 (0,7)                              | 1 546                               | 6 (0,4)                               | Peto-OR: 1,80<br>[0,69; 4,66]<br>p = 0,331 <sup>4</sup> |                                    |                                  |
| <b>Morbidität</b>  |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| <b>Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität (CCV)<sup>5</sup></b> |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| <b>Gesamt CCV-Ereignisse</b>   |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| 1 553  | 59 (3,8)                              | 1 546                               | 60 (3,9)                              | RR: 0,98<br>[0,69; 1,39]<br>p = 0,926                   |                                    |                                  |
| <b>Kardiale Morbidität<sup>6</sup></b>                                   |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| 1 553  | 42 (2,7)                              | 1 546                               | 42 (2,7)                              | RR: 1,00<br>[0,65; 1,52]<br>p > 0,999                   |                                    |                                  |
| <b>Zerebrale Morbidität<sup>7</sup></b>                                  |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| 1 553  | 32 (2,1)                              | 1 546                               | 29 (1,9)                              | RR: 1,10<br>[0,67; 1,81]<br>p = 0,796                   |                                    |                                  |
| <b>Lebensqualität</b>  |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| N  | Werte<br>Studienbeginn<br>MW (SE)     | Änderung<br>Studienende<br>MW (SE)  | N                                     | Werte<br>Studienbeginn<br>MW (SE)                       | Änderung<br>Studienende<br>MW (SE) | Differenz<br>[95 %-KI]<br>p-Wert |
| <b>SF-36: PCS</b>  |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| 1 347  | 48,48 (0,25)                          | 20,45 (0,03)                        | 1 301                                 | 48,50 (0,26)  | 20,43 (0,03)                       | 0,02 [-0,06; 0,09]<br>p = 0,68   |
| <b>SF-36: MCS</b>  |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| 1 347  | 49,00 (0,32)                          | 31,68 (0,04)                        | 1 301                                 | 49,40 (0,30)  | 31,66 (0,04)                       | 0,03 [-0,08; 0,14]<br>p = 0,63   |
| Intervention<br>Vildagliptin + Metformin                                 |                                       | Kontrolle<br>Glimepirid + Metformin |                                       | Intervention<br>vs. Kontrolle                           |                                    |                                  |
| Gesamt N <sup>3</sup>  | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Gesamt N <sup>3</sup>               | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert                   |                                    |                                  |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>   |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| <b>Gesamtrate UE<sup>8</sup></b>   |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| 1 553  | 1 291 (83,1)                          | 1 546                               | 1 335 (86,4)                          | n.b.  |                                    |                                  |
| <b>Gesamtrate SUE<sup>8</sup></b>  |                                       |                                     |                                       |   |                                    |                                  |
| 1 553  | 236 (15,2)                            | 1 546                               | 253 (16,4)                            | RR = 0,93<br>[0,79; 1,09]<br>p = 0,38                   |                                    |                                  |

<sup>2</sup> Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 13-16 vom 27. Juni 2013 sowie dem Addendum A13-30 zum Auftrag A13-16 vom 29. August 2013.<sup>3</sup> Entspricht Safety-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mind. einer Gabe der Studienmedikation, die mind. eine Untersuchung nach Studienbeginn (post-baseline) hatten).<sup>4</sup> Schätzer und KI asymptotisch, Peto Odds Ratio aufgrund geringer Ereignisraten, Fisher's exakter Test für p-Wert.<sup>5</sup> Endpunkt mit einer Auswahl von a priori definierten High Level Group Terms und Preferred Terms in den Bereichen AKS, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz dekompensiert, Tod, periphere Gefäßkrankungen, Schlaganfall, Synkope, TIA.<sup>6</sup> Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzkrankungen“.<sup>7</sup> Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“.<sup>8</sup> Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.





| Intervention<br>Vildagliptin + Metformin   |                                       | Kontrolle<br>Glimepirid + Metformin |  | Intervention<br>vs. Kontrolle          |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| Gesamt N <sup>3</sup>  | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Gesamt N <sup>3</sup>               | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%)    | Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert  |
| <b>Therapieabbrüche wegen UE<sup>9</sup></b>   |                                       |                                     |  |  |
| 1 553  | 130 (8,4)                             | 1 546                               | 166 (10,7)                               | RR = 0,78<br>[0,63; 0,97]<br>p = 0,03  |
| <b>Hypoglykämien</b>   |                                       |                                     |  |  |
| <b>Schwere Hypoglykämien</b>   |                                       |                                     |  |  |
| Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar.               |                                       |                                     |  |  |
| <b>Nicht schwere, bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker &lt; 50 mg/dL)<sup>9</sup></b> |                                       |                                     |  |  |
| 1 539 <sup>10</sup>  | 34 (2,2)                              | 1 520 <sup>10</sup>                 | 266 (17,5)                               | 0,13<br>[0,09; 0,18]<br>p < 0,001      |
| <b>Pankreatitis<sup>11</sup></b>   |                                       |                                     |  |  |
| 1 553  | 6 (0,4)                               | 1 546                               | 6 (0,4)                                  | RR = 1,00<br>[0,32; 3,09]<br>p > 0,999 |
| <b>Nierenfunktionsstörung<sup>12</sup></b>   |                                       |                                     |  |  |
| 1 553  | 97 (6,2)                              | 1 546                               | 89 (5,8)                                 | RR = 1,08<br>[0,82; 1,43]<br>p = 0,597 |
| <b>HbA1c-Veränderung<sup>13</sup></b>  |                                       |                                     |  |  |
| <b>Ausgangswert</b>  |                                       |                                     |  |  |
| Intervention<br>Vildagliptin + Metformin   |                                       | Kontrolle<br>Glimepirid + Metformin |  |  |
| Gesamt N <sup>10</sup>   | MW (SE)                               | Gesamt N <sup>10</sup>              | MW (SE)                                  |  |
| 1 517  | 7,31 % (0,02)                         | 1 475                               | 7,31 % (0,02)                            |  |
| <b>Änderung von Baseline zu Woche 10<sup>14</sup></b>  |                                       |                                     |  |  |
| Veränderung MW (SE) <sup>15</sup>  |                                       | Veränderung MW <sup>15</sup> (SE)   | MW (SE)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert           |  |
| -0,03 (0,02)   |                                       | -0,13 (0,02)                        | 0,10 (0,03)<br>[0,04; 0,16]<br>p < 0,001 |  |

Verwendete Abkürzungen:

AKS = Akutes Koronarsyndrom; DSC-r = Diabetes Symptom Checklist revised; HbA1c = glykiertes Hämoglobin; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = medical Dictionary for Regulatory Activities; MCS = Mental Component Summary; mind. = mindestens; MW = Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; PCS = Physical Component Summary; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; SF-36 = Short Form (36) Health Survey; SOC = System Organ Class; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TIA = transitorische ischämische Attacke; vs. = versus

c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist:

<sup>9</sup> Aus dem Addendum A13-30 des IQWiG zum Auftrag A13-16 vom 29. August 2013.

<sup>10</sup> ITT-Population, definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, die mind. eine Efficacy-Untersuchung nach Studienbeginn (post-baseline) während der Zweifachtherapie hatten (Untersuchungen während der Notfallbehandlung wurden nicht berücksichtigt).

<sup>11</sup> Umfasst die folgenden MedDRA Preferred Terms: Pankreatitis, akute Pankreatitis und chronische Pankreatitis.

<sup>12</sup> MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“.

<sup>13</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

<sup>14</sup> Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultierten aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und HbA1c zur Baseline als Kovariate); Analyse erfolgte nachträglich, da im Studienbericht von einer Auswertung dieses Endpunktes abgesehen wurde.

<sup>15</sup> Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultierten aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und HbA1c zur Baseline und gepooltem Zentrum als Kovariaten).



Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)

(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Dreifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- e) Kombination Vildagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

Anzahl: ca. 522 500 Patienten

- b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

- c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist:

Anzahl: ca. 35 900 Patienten

- d) Dreifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Anzahl: ca. 62 400 Patienten

- e) Kombination Vildagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Anzahl: ca. 450 000 bis 650 000 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Galvus<sup>®</sup>/Jalra<sup>®</sup>/Xiliarx<sup>®</sup> (Wirkstoff: Vildagliptin) unter folgendem Link freizugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2013):

Galvus<sup>®</sup>:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000771/WC500020327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf)

Jalra<sup>®</sup>:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001048/WC500038241.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001048/WC500038241.pdf)

Xiliarx<sup>®</sup>:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001051/WC500057684.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001051/WC500057684.pdf)

Nach Markteinführung wurden im Rahmen der Spontanberichterstattung Fälle von akuter Pankreatitis als Nebenwirkung von Vildagliptin gemeldet. Die Patienten sollen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.



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

#### 4. Therapiekosten

a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus                | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|---------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |                                 |  |                                       |                                      |
| Vildagliptin   | kontinuierlich, 2 x täglich     | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])</b> |                                 |  |                                       |                                      |
| Glibenclamid oder  | kontinuierlich, 1 – 2 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Glimepirid   | kontinuierlich, 1 x täglich     | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie   | Wirkstärke | Menge pro Packung (Tabletten) <sup>16</sup> | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) |
|--|------------|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |            |   |  |
| Vildagliptin   | 50 mg      | 90  | 730                                      |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])</b> |            |   |  |
| Glibenclamid <sup>17</sup> oder  | 3,5 mg     | 180   | 182,5 – 1 095                            |
| Glimepirid   | 1 – 6 mg   | 180   | 365                                      |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie   | Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>16</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte                        |
|--|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |   |  |
| Vildagliptin   | 92,92 €                                     | 80,70 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 10,37 € <sup>19</sup> ]                   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])</b> |   |  |
| Glibenclamid <sup>20</sup> oder  | 14,93 €                                     | 12,77 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,31 € <sup>19</sup> ]                    |
| Glimepirid <sup>20</sup>   | 16,87 € – 82,53 €                           | 14,55 € – 75,02 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,47 € – 5,66 € <sup>19</sup> ] |

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--|----------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |                                  |
| Vildagliptin   | 654,57 €                         |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])</b> |                                  |
| Glibenclamid oder  | 12,95 € – 77,68 €                |
| Glimepirid   | 29,50 € – 152,12 €               |

b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

Behandlungsdauer:

<sup>16</sup> jeweils größte Packung

<sup>17</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 bis 10,5 mg.

<sup>18</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

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

<sup>20</sup> Festbetrag



| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus                   | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|------------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |                                    |  |                                       |                                      |
| Vildagliptin   | kontinuierlich,<br>2 x täglich     | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Metformin  | kontinuierlich,<br>2 – 3 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin)</b> |                                    |  |                                       |                                      |
| Glibenclamid oder  | kontinuierlich,<br>1 – 2 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Glimepirid   | kontinuierlich,<br>1 x täglich     | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Metformin  | kontinuierlich,<br>2 – 3 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie   | Wirkstärke            | Menge pro Packung (Tabletten) <sup>16</sup> | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) |
|--|-----------------------|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |                       |   |  |
| Vildagliptin   | 50 mg                 | 90  | 730                                      |
| Metformin <sup>21</sup>  | 1 000 mg              | 180   | 365 – 1 095                              |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin)</b> |                       |   |  |
| Glibenclamid <sup>17</sup> oder<br>Glimepirid <sup>17</sup>  | 3,5 mg<br>1 mg – 6 mg | 180   | 182,5 – 1 095<br>365                     |
| Metformin <sup>21</sup>  | 1 000 mg              | 180   | 365 – 1 095                              |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie   | Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>16</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte                        |
|--|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |   |  |
| Vildagliptin   | 92,92 €                                     | 80,70 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 10,37 € <sup>19</sup> ]                   |
| Metformin <sup>20</sup>  | 18,78 €                                     | 16,31 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,62 € <sup>19</sup> ]                    |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin)</b> |   |  |
| Glibenclamid <sup>20</sup> oder  | 14,93 €                                     | 12,77 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,31 € <sup>19</sup> ]                    |
| Glimepirid <sup>20</sup>   | 16,87 € – 82,53 €                           | 14,55 € – 75,02 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,47 € – 5,66 € <sup>19</sup> ] |
| Metformin <sup>20</sup>  | 18,78 €                                     | 16,31 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,62 € <sup>19</sup> ]                    |

Stand Lauer-Steuer: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten pro Patient         |
|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |
| Vildagliptin + Metformin   | 687,64 € – 753,79 €                      |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin)</b> |  |
| Glibenclamid + Metformin oder<br>Glimepirid + Metformin  | 46,02 € – 176,90 €<br>62,58 € – 251,34 € |

- c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist:

<sup>21</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 bis 3 g.





### Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus   | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |  |                                       |                                      |
| Vildagliptin   | kontinuierlich,<br>1 x täglich <sup>22</sup>                         | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Glibenclamid oder<br>Glimepirid  | kontinuierlich,<br>1 – 2 x täglich<br>kontinuierlich,<br>1 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Humansinsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</b> |  |  |                                       |                                      |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)   | kontinuierlich,<br>1 – 2 x täglich                                   | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Glibenclamid oder<br>Glimepirid  | kontinuierlich,<br>1 – 2 x täglich<br>kontinuierlich,<br>1 x täglich | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| <b>Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin</b>  |  |  |                                       |                                      |
| Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin  | kontinuierlich,<br>1 – 2 x täglich                                   | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |

### Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie   | Wirkstärke (mg)       | Menge pro Packung (Tabletten) <sup>16</sup> | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) |
|--|-----------------------|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |                       |   |  |
| Vildagliptin   | 50                    | 90  | 365                                      |
| Glibenclamid <sup>17</sup> oder<br>Glimepirid  | 3,5 mg<br>1 mg – 6 mg | 180<br>180                                  | 182,5 – 1 095<br>365                     |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Humansinsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</b> |                       |   |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>23</sup>   | 100 I.E./ml           | 3 000 I.E.                                  | 13 797 – 27 594 I.E.                     |
| Glibenclamid oder<br>Glimepirid  | 3,5 mg<br>1 mg – 6 mg | 180<br>180                                  | 182,5 – 1 095<br>365                     |
| <b>Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin</b>  |                       |   |  |
| Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>23</sup>  | 100 I.E./ml           | 3 000 I.E.                                  | 13 797 – 27 594 I.E.                     |

### Kosten:

#### Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie                                    | Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>16</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte   |
|---|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                          |   |   |
| Vildagliptin  | 92,92 €                                     | 80,70 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 10,37 € <sup>19</sup> ]  |
| Glibenclamid <sup>20</sup> oder<br>Glimepirid <sup>20</sup> | 14,93 €<br>16,87 € – 82,53 €                | 12,77 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,31 € <sup>19</sup> ]<br>14,55 € – 75,02 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,47 € – 5,66 € <sup>19</sup> ] |

<sup>22</sup> Gemäß Fachinformation beträgt in einer Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff die empfohlene Dosis von Vildagliptin 50 mg einmal täglich.

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



| Bezeichnung der Therapie   | Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>16</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte   |
|--|---|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |   |   |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>20</sup>   | 89,64 €                                     | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ]   |
| Glibenclamid <sup>20</sup> oder<br>Glimepirid <sup>20</sup>  | 14,93 €<br>16,87 € – 82,53 €                | 12,77 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,31 € <sup>19</sup> ]<br>14,55 € – 75,02 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,47 € – 5,66 € <sup>19</sup> ] |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin   |   |   |
| Konventionelle Insulintherapie<br>Mischinsulin <sup>20</sup>   | 89,64 €                                     | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ]   |

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie   | zusätzlich notwendige GKV-Leistungen |                              |            |                    |                     |
|--|--------------------------------------|------------------------------|------------|--------------------|---------------------|
|  | Bezeichnung                          | Kosten/Packung <sup>24</sup> | Anzahl/Tag | Verbrauch/<br>Jahr | Kosten/Jahr         |
| Kombinationstherapie mit<br>Humaninsulin (ggf. Therapie<br>nur mit Humaninsulin) | Blutzuckerteststreifen               | 13,90 €                      | 1 – 3      | 365 – 1 095        | 101,47 € – 304,41 € |
|  | Lanzetten                            | 3,80 €                       | 1 – 3      | 365 – 1 095        | 6,94 € – 20,80 €    |

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten pro Patient           |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel  |  |
| Vildagliptin + Glibenclamid oder<br>Vildagliptin + Glimepirid  | 340,23 € – 404,97 €<br>356,79 € – 479,41 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glibenclamid oder<br>Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glimepirid  | 388,08 € – 827,95 €<br>404,64 € – 902,39 € |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin   |  |
| Konventionelle Insulintherapie<br>(Mischinsulin)   | 375,14 € – 750,28 €                        |
| Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:<br>Blutzuckerteststreifen<br>Lanzetten  | 101,47 € – 304,41 €<br>6,94 € – 20,80 €    |

- d) Dreifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie  | Behandlungsmodus   | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |  |  |                                       |                                      |
| Vildagliptin  | kontinuierlich,<br>2 x täglich   | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Metformin   | kontinuierlich,<br>2 – 3 x täglich                                       | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |
| Glibenclamid oder<br>Glimepirid   | kontinuierlich,<br>1 – 2 x täglich<br>kontinuierlich,<br>1 x täglich     | kontinuierlich<br>kontinuierlich         | 365<br>365                            | 365<br>365                           |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |  |  |                                       |                                      |
| Humaninsulin<br>(NPH-Insulin) +<br>Metformin  | kontinuierlich,<br>1 – 2 x täglich<br>kontinuierlich,<br>2 – 3 x täglich | kontinuierlich<br>kontinuierlich         | 365<br>365                            | 365<br>365                           |

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



| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam |                  |  |                                       |                                      |
| Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin                                  | 1 – 2 x täglich  | kontinuierlich                           | 365                                   | 365                                  |

### Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Menge pro Packung (Tabletten) <sup>18</sup> | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) |
|--------------------------|------------|---|--|
|--------------------------|------------|---|--|

### Zu bewertendes Arzneimittel

|  |                       |            |                      |
|--|-----------------------|------------|----------------------|
| Vildagliptin                               | 50 mg                 | 90         | 730                  |
| Metformin <sup>21</sup>                    | 1 000 mg              | 180        | 365 – 1095           |
| Glibenclamid <sup>17</sup> oder Glimepirid | 3,5 mg<br>1 mg – 6 mg | 180<br>180 | 182,5 – 1 095<br>365 |

### Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

|  |             |            |                      |
|--|-------------|------------|----------------------|
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>23</sup> | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 13 797 – 27 594 I.E. |
| Metformin <sup>23</sup>                  | 1 000 mg    | 180        | 365 – 1 095          |

### Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam

|   |             |            |                      |
|---|-------------|------------|----------------------|
| Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>23</sup> | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 13 797 – 27 594 I.E. |
|---|-------------|------------|----------------------|

### Kosten:

#### Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>16</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|---|---|
|--------------------------|---|---|

### Zu bewertendes Arzneimittel

|  |                                  |   |
|--|----------------------------------|---|
| Vildagliptin   | 92,92 €                          | 80,70 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 10,37 € <sup>19</sup> ]  |
| Metformin <sup>20</sup>                                  | 18,78 €                          | 16,31 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,62 € <sup>19</sup> ]   |
| Glibenclamid <sup>20</sup> oder Glimepirid <sup>20</sup> | 14,93 €<br><br>16,87 € – 82,53 € | 12,77 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,31 € <sup>19</sup> ]<br><br>14,55 € – 75,02 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,47 € – 5,66 € <sup>19</sup> ] |

### Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

|  |         |   |
|--|---------|---|
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>20</sup> | 89,64 € | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ] |
| Metformin <sup>20</sup>                  | 18,78 € | 16,31 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,62 € <sup>19</sup> ] |

### Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam

|   |         |   |
|---|---------|---|
| Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>20</sup> | 89,64 € | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ] |
|---|---------|---|

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie   | zusätzlich notwendige GKV-Leistungen |                              |            |                |                     |
|--|--------------------------------------|------------------------------|------------|----------------|---------------------|
|  | Bezeichnung                          | Kosten/Packung <sup>25</sup> | Anzahl/Tag | Verbrauch/Jahr | Kosten/Jahr         |
| Kombinationstherapie mit Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) | Blutzuckerteststreifen               | 13,90 €                      | 1 – 3      | 365 – 1 095    | 101,47 € – 304,41 € |
|  | Lanzetten                            | 3,80 €                       | 1 – 3      | 365 – 1 095    | 6,94 € – 20,80 €    |

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten pro Patient           |
|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |
| Vildagliptin + Metformin + Glibenclamid oder Vildagliptin + Metformin + Glimperid                    | 700,59 € – 831,47 €<br>717,14 € – 905,91 € |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</b> |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin   | 408,21 € – 849,50 €                        |
| <b>Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam</b>                  |  |
| Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin  | 375,14 € – 750,28 €                        |
| <b>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</b>  |  |
| Blutzuckerteststreifen   | 101,47 € – 304,41 €                        |
| Lanzetten  | 6,94 € – 20,80 €                           |

- e) Kombination Vildagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie   | Wirkstärke  | Menge pro Packung (Tabletten) <sup>16</sup> | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) |
|--|-------------|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |             |   |  |
| Vildagliptin   | 50 mg       | 90  | 730                                      |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>23</sup>   | 100 I.E./ml | 3 000 I.E.                                  | 13 797 – 27 594 I.E.                     |
| Metformin <sup>21</sup>  | 1 000 mg    | 180   | 365 – 1 095                              |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</b> |             |   |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>23</sup>   | 100 I.E./ml | 3 000 I.E.                                  | 13 797 – 27 594 I.E.                     |
| Metformin <sup>21</sup>  | 1 000 mg    | 180   | 365 – 1 095                              |

<sup>25</sup> Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe; Stand: 15. August 2013.





| Bezeichnung der Therapie   | Wirkstärke  | Menge pro Packung (Tabletten) <sup>15</sup> | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) |
|--|-------------|---|--|
| Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam |             |   |  |
| Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>23</sup>                    | 100 I.E./ml | 3 000 I.E.                                  | 13 797 – 27 594 I.E.                     |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie  | Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>16</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte      |
|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |   |  |
| Vildagliptin  | 92,92 €                                     | 80,70 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 10,37 € <sup>19</sup> ] |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>20</sup>  | 89,64 €                                     | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ]  |
| Metformin <sup>20</sup>   | 18,78 €                                     | 16,31 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,62 € <sup>19</sup> ]  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |   |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>20</sup>  | 89,64 €                                     | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ]  |
| Metformin <sup>20</sup>   | 18,78 €                                     | 16,31 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 0,62 € <sup>19</sup> ]  |
| Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam                  |   |  |
| Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>20</sup>                                     | 89,64 €                                     | 81,57 €<br>[1,85 € <sup>18</sup> ; 6,22 € <sup>19</sup> ]  |

Stand Lauer-Tabax: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |                                  |
| Vildagliptin + Humaninsulin   | 1 029,70 € – 1 404,84 €          |
| Vildagliptin + Humaninsulin + Metformin   | 1 062,77 € – 1 504,06 €          |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) |                                  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin  | 408,21 € – 849,50 €              |
| Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin   | 375,14 € – 750,28 €              |

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Oktober 2013 in Kraft.

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

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. März 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Vildagliptin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 01. Juli 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

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

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

### **Nutzenbewertung**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

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

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.1.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vildagliptin - Gemeinsamer Bundesauss... Seite 1 von 5

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vildagliptin

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vildagliptin
- **Handelsname:** Galvus®, Jalra®, Xiliarx®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2013

#### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel VerfO G-BA § 1 Abs. 2 Nr. 3 und 7

#### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-04-01-D-049)

- [Modul 1 \(402.3 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-300/2013-03-25\\_Modul1\\_Vildagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-300/2013-03-25_Modul1_Vildagliptin.pdf))

- [Modul 2 \(358.1 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-301/2013-03-25\\_Modul2\\_Vildagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-301/2013-03-25_Modul2_Vildagliptin.pdf))
- [Modul 3 \(1.3 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-302/2013-03-25\\_Modul3A\\_Vildagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-302/2013-03-25_Modul3A_Vildagliptin.pdf))
- [Modul 4 \(8.3 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-303/2013-03-25\\_Modul4A\\_Vildagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-303/2013-03-25_Modul4A_Vildagliptin.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(427.4 kB, PDF\)](#) ([http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-54/Informationen%20zur%20zVT\\_Vildagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-54/Informationen%20zur%20zVT_Vildagliptin.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vildagliptin (Galvus®, Jalra®, Xiliarx®)

Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2:

### Als Monotherapie

- bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.

### In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit

- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,
- einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.

### In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie:

### Monotherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

#### **Kombinationstherapie:**

##### **Orale Zweifach-Kombination:**

1. Vildagliptin + Metformin  
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin
2. Vildagliptin + Sulfonylharnstoff  
Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin

##### **Orale Dreifach-Kombination:**

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

##### **Kombination mit Insulin:**

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

Stand der Information: März 2013

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

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(608.0 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27\\_A13-16\\_Vildagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27_A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf))

## **Stellungnahmeverfahren**

### **Fristen zum Stellungnahmeverfahren**

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2013
- Mündliche Anhörung: 05.08.2013 oder 06.08.2013

### **Stellungnahme abgeben**

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

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

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Vildagliptin - 2013-04-01-D-049*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2013** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vildagliptin - 2013-04-01-D-049* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 05.08.2013 oder 06.08.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2013 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 05.08.2013 ab 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 30.07.2013

### Ablauf

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

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation  | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Novartis Pharma GmbH  | 22.07.2013    |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)   | 22.07.2013    |
| Prof. Dr. Jan Galle (Klinikum Lüdenscheid)  | 12.07.2013    |
| PD Dr. Jens Aberle (Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf)  | 18.07.2013    |
| Forschergruppe Diabetes am Helmholtz-Zentrum München  | 18.07.2013    |
| Prof. Dr. Matthias Blüher (Universität Leipzig)   | 19.07.2013    |
| AstraZeneca GmbH / Bristol-Myers Squibb GmbH und Co. KGaA   | 19.07.2013    |
| Alexander Defèr (Arzt für Allgemeinmedizin, Dresden)  | 20.07.2013    |
| PD Dr. Sigrun Merger (Universität Ulm)  | 21.07.2013    |
| Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)  | 22.07.2013    |
| Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG   | 22.07.2013    |
| UCB Pharma GmbH   | 22.07.2013    |
| PD Dr. med. B. Manfras (MVZ Endokrinologikum Ulm)   | 22.07.2013    |
| AG Pharmakoepidemiologie in der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) | 22.07.2013    |
| MSD SHARP & DOHME GmbH  | 22.07.2013    |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)  | 22.07.2013    |
| Dr. Thomas K. Schwarz (Diabetesschwerpunktpraxis Nürnberg)  | 22.07.2013    |
| Lilly Deutschland GmbH  | 22.07.2013    |

#### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

| Organisation  | Name  |
|---|---|
| Novartis GmbH   | Herr Dr. Wasmuth<br>Frau Dr. Eichele<br>Herr Dr. Dworak<br>Herr Dr. Kress     |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)   | Herr Dr. Wille<br>Herr Prof. Niebling   |
| Forscherguppe Diabetes am Helmholtz-Zentrum München   | Herr Prof. Dr. Oliver Schnell   |
| AstraZeneca GmbH  | Frau Dr. Pahor<br>Herr Dr. Runge<br>Frau Wilkens                              |
| Bristol-Myers Squibb GmbH und Co. KGaA  | Herr Pfeil<br>Frau Dr. Palm   |
| Arzt für Allgemeinmedizin, Dresden  | Alexander Defèr   |
| Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)  | Herr Prof. Dr. Matthaei<br>Herr Prof. Dr. Müller-Wieland                      |
| Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG   | Herr Dr. Pfannkuche<br>Frau Dr. Schreeb                                       |
| UCB Pharma GmbH   | Herr Dr. Randerath<br>Frau Peters   |
| AG Pharmakoepidemiologie in der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) | Herr Andersohn  |
| MSD SHARP & DOHME GmbH  | Herr Dr. Dr. Löbner<br>Herr Dr. Krobot<br>Herr Dr. Lang<br>Herr Dr. Michailov |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)  | Herr Dr. Dintsios<br>Herr. Dr. Rasch  |
| Lilly Deutschland GmbH  | Herr Prof. Dr. Brendel<br>Frau Prof. Dr. Kretschmer                           |

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

### 5.1 Stellungnahme Novartis GmbH

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 22.07.2013  |
| Stellungnahme zu  | Vildagliptin/Galvus <sup>®</sup> , Jalra <sup>®</sup> , Xiliarx |
| Stellungnahme von | Novartis Pharma GmbH  |

Am 01.04.2013 hat für Vildagliptin mit den Handelsnamen Galvus<sup>®</sup>, Jalra<sup>®</sup>, Xiliarx<sup>®</sup> ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.07.2013 die entsprechende „Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“ im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie die bewertete Substanz (Vildagliptin) vertreibt.

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

1. Ablehnung der Zulassungsstudie LAF237A2308 durch das IQWiG wegen der gewählten Startdosis für Glimepirid,
2. Ablehnung der Zulassungsstudie LAF237A2308 durch das IQWiG wegen der gewählten Titrationsschritte für Glimepirid,
3. Kritik des IQWiG an der Titrationsschwelle in der Zulassungsstudie LAF237A2308,
4. Aufteilung der Patientenpopulation durch das IQWiG basierend auf den HbA1c-Werten bei Studienbeginn,
5. Ablehnung der Daten zu schweren Hypoglykämien durch das IQWiG,
6. Bewertung der Hypoglykämien, die ein signifikantes unerwünschtes Ereignis nach ICH E3 darstellen,
7. Akzeptanz des Endpunkts Veränderung des Körpergewichtes,
8. Anerkennung des Zusatznutzen von Vildagliptin bei der Reduktion von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) und bei der Reduktion von UEs,
9. Kritik am Studiendesign der Insulinstudien,
10. Fehlerhafte Grafik zu Titrationsstufen in der Studie LAF237A2308,
11. Patienten, die in der Studie LAF237A2308 mit mehr als 3000 mg Metformin behandelt wurden.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p><b>Ablehnung der Zulassungsstudie LAF237A2308 durch das IQWiG wegen der gewählten Startdosis für Glimepirid</b></p> <p>Das IQWiG hat die Zulassungsstudie LAF237A2308 (Kombination von Vildagliptin mit Metformin im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoffen) a priori als ungeeignet abgelehnt, da in dieser die Anwendung von Glimepirid nicht den Empfehlungen der Fachinformation entspräche.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist dies nicht zutreffend. Die Behandlung mit einer Startdosis von 2 mg Glimepirid erfolgte in der Studie LAF237A2308 im Rahmen der entsprechenden Fachinformation (1). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigt in seiner schriftlichen Stellungnahme vom 12.07.2013 (2), dass die Anwendung zulassungskonform war. Details werden im Folgenden angeführt.</p> <p>Das IQWiG bemängelt im Bewertungsbericht die Startdosis von 2 mg als nicht zulassungskonform. Die Fachinformation (1) beschreibt jedoch in der Kombination mit Metformin den Behandlungsbeginn mit einer niedrigen Dosis, worunter auch die Dosierung von 2 mg fällt. Das BfArM bestätigt in der schriftlichen Stellungnahme, dass die Startdosis zulassungskonform ist (2).</p> <p>Generell vermutet das IQWiG auf Seite 19, dass die höhere Startdosis zu einer erhöhten Inzidenz an Hypoglykämien unter Glimepirid geführt haben könnte. Das BfArM führt an dieser Stelle in der Stellungnahme</p> | <p>Mit einer Initialdosis von 2 mg und einer schrittweisen Dosiserhöhung um jeweils 2 mg auf ggf. bis zu 6 mg erfolgte in dieser Studie eine intensive Titration des Sulfonylharnstoffes Glimepirid. Auch wenn die Gabe dieser Initialdosis bzw. eine Dosissteigerung um jeweils 2 mg aus den Angaben in der Fachinformation ableitbar ist<sup>41</sup>, erscheint es fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle Patienten geeignet ist. Gemäß Fachinformation wird empfohlen, die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosierung zu beginnen und in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechsellage schrittweise die Dosis zu erhöhen. Dies schließt auch eine Initialdosis von 1 bis 2 mg ein, so dass für einen Teil der Patienten eine Initialdosis von 1 mg ausreichend gewesen wäre. Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass im Verlauf der anschließenden Titration eine Dosis von 3 mg oder 5 mg für einen Teil der Patienten die erforderliche Dosis für eine adäquate Blutzuckerkontrolle dargestellt hätte und somit ein Teil der Patienten durch fehlende Titration ggf. unterdosiert war, bzw. durch eine Dosiserhöhung um ausschließlich 2 mg auf eine Tagesdosis von 4 mg oder 6 mg überdosiert war. Somit war eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten einer zulassungskonformen Glimepirid-Dosierung in dieser Studie nicht möglich.</p> <p>Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von &gt; 100 mg/dl (entsprechend 112 mg/dl Plas-</p> |

<sup>41</sup> Fachinformation Amaryl (Glimepirid), Stand April 2013

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Faktoren (Alter, Gewicht, Ausgangsstoffwechsellage) an, bei denen es denkbar sei, dass vermehrt Hypoglykämien unter der Dosierung von 2 mg auftreten könnten. Das Hypoglykämierisiko war in der Studie weder bei Patienten mit einem niedrigeren Ausgangswert erhöht, noch bei älteren Patienten oder bei Patienten mit einem niedrigen Body mass index (BMI). So betragen die Risk Ratios für die Zahl der Patienten mit schwerwiegenden oder signifikanten hypoglykämischen Ereignissen zugunsten von Vildagliptin 0,12 bei einem Ausgangs-HbA1c bis zu 8% und 0,09 über 8%, 0,12 unter 65 Jahren und 0,11 ab 65 Jahren, sowie 0,16 für einen BMI bis 30kg/m<sup>2</sup> und 0,08 für einen BMI darüber (s. entsprechende Analysen im Modul 4 auf den Seiten 139 ff.). Damit zeigt sich, dass in der Studie auch bei Patienten, die das BfArM in der schriftlichen Stellungnahme für tendenziell vulnerabler hält, kein erhöhtes Hypoglykämierisiko durch den gewählten Behandlungsalgorithmus hervorgerufen wurde. Die Unterschiede zugunsten von Vildagliptin in den genau entgegengesetzten Gruppen (jüngere Patienten, höherer HbA1c Ausgangswert, höherer BMI) waren in Richtung und Ausmaß vergleichbar und allesamt signifikant, so dass es durch die Startdosis zu keiner Verzerrung kam, die die Interpretation der Studie einschränkt.</p> <p>Dazu trägt sicher bei, dass Glimepirid in diesem Fall bei Patienten eingesetzt wird, die sich bereits in einem fortgeschrittenen Diabetes-Stadium befinden, da sie auf eine Kombination von diätetischen Maßnahmen und die Metformin-Therapie nicht mehr hinreichend ansprechen. Es ist belegt, dass eine antidiabetische Vortherapie oder eine längere Diabetes-Erkrankung die Wahrscheinlichkeit reduzieren, dass die Patienten auf Glimepirid ansprechen. Damit ist auch aus medizinischen Gründen eine Initiierung der Therapie mit der niedrigen Dosie-</p> | <p>maglukose), ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird<sup>42</sup>. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit ebenfalls noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen.</p> <p>Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei 7,3 %, bei 50 % der Patienten ≤ 7,2 % und somit bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %<sup>42</sup>. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung, insbesondere vor dem Hintergrund des straffen Titrationsschemas, angezeigt war.</p> <p>Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffes Glimepirid erfolgte, wird die Studie LAF237A2308 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.</p> |

<sup>42</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>rung (2 mg) angemessen (3).</p> <p>Weiterhin zeigt eine im Modul 4 des Dossiers bereits dargestellte Verordnungsanalyse des Unternehmens IMS Health, dass in Deutschland im Versorgungsalltag bei ca. 50 % der Patienten Dosierungen bis einschließlich 1 mg (damit z.T. auch weniger als 1 mg) zum Einsatz kommen, bei ca. 50 % werden 2 mg und mehr (also auch noch höhere Dosierungen) initial eingesetzt.</p>   |   |
| <p><b>Ablehnung der Zulassungsstudie LAF237A2308 durch das IQWiG wegen der gewählten Titrationsschritte für Glimepirid</b></p> <p>Nach Meinung des IQWiG entspräche die Anwendung von Glimepirid in der Zulassungsstudie nicht den Empfehlungen der Fachinformation.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist dies nicht korrekt. Die Behandlung mit den entsprechenden Titrationsschritten erfolgte in der Studie LAF237A2308 im Rahmen der entsprechenden Fachinformation (1). Diese Position bestätigt das BfArM in seiner schriftlichen Stellungnahme vom 12.07.2013 (2). Details werden im Folgenden angeführt.</p> <p>Das IQWiG bemängelt im Bewertungsbericht die Titration um jeweils 2 mg. Die Fachinformation (1) beschreibt jedoch in der Kombination mit Metformin den Behandlungsbeginn mit einer niedrigen Dosis, worunter auch die Dosierung von 2 mg fällt. Das BfArM bestätigt in der schriftlichen Stellungnahme, dass die Startdosis zulassungskonform ist (2). Es betont ferner, dass die Titration nur dann erfolgen sollte, wenn aus Sicht der Prüfarzte kein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie bestand. Das BfArM weist darauf hin, dass die von der Novartis Pharma bereits im Dossier gelieferten Zusatzanalysen wertvolle Informationen geben können, inwieweit die Titration einen Einfluss auf das Hypoglykämierisiko</p> | <p>Siehe Ausführungen Seite 69 ff.</p>              |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>gehabt haben könnte.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH hat im Rahmen des eingereichten Dossiers umfassende statistische Analysen (Modul 4, S. 977 -1140) zur Studie vorgelegt, die belegen, dass die Titration von Glimepirid nicht als Grund für das Auftreten von Hypoglykämien in diesem Arm herangezogen werden kann. Auch nach der Titrationsphase (ab Woche 16 bis zum Studienende (Tabelle 3 unten) bzw. ab Woche 52 (Tabelle 4 unten) bis zum Studienende) bestätigen sich die signifikanten Unterschiede im Auftreten von Hypoglykämien zwischen beiden Armen. Auch bei Patienten, die nach der initialen Behandlung mit 2 mg Glimepirid im weiteren Studienverlauf nicht mehr weiter auftitriert wurden, bestand über die Studienlaufzeit ein signifikanter Unterschied bei den Hypoglykämien (Tabelle 2 unten bzw. Anlage A). Bei dieser Population greift die Titration nicht, da keinerlei weitere Titration erfolgte.</p> <p>Der Unterschied zwischen den HbA1c-Kurven beider Behandlungsarme war nicht klinisch relevant und kann daher nicht als führender Grund für die Unterschiede im Auftreten von Hypoglykämien herangezogen werden. Im Glimepirid-Arm vergingen im Median ungefähr 60 Tage nach einer Titration bis zu einer Hypoglykämie (Modul 4, S. 1140), so dass kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und der Auftitration besteht.</p> <p>Diese Analysen wurden vom IQWiG im Bewertungsbericht nicht berücksichtigt oder kommentiert.</p> <p>Eine weitere Analyse, die belegt, dass die Titration keinen Effekt auf das Auftreten der Hypoglykämien hatte, ist in der Abbildung 1 unten (bzw. Anlage B) dargestellt. Hier ist das relative Risiko, eine schwerwiegende oder signifikante Hypoglykämie zu erfahren über den Studienverlauf dargestellt. Es ist zu erkennen, dass das relative Risiko, mit</p> |   |



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| unspezifischen Schwankungen, über den gesamten Studienverlauf parallel zur x-Achse verläuft. Das Risiko einer Hypoglykämie war damit in der Titrationsphase nicht gegenüber dem weiteren Verlauf der Studie erhöht.   |   |
| <p><b>Kritik des IQWiG an der Titrationsschwelle in der Zulassungsstudie LAF237A2308</b></p> <p>Auf der Seite 19 bezeichnet das IQWiG den Blutzuckerwert, der als Grundlage für eine Titrationsentscheidung herangezogen wurde, als „sehr niedrig“. Es führt an, dass die Studie LAF237A2308 keinen Vergleich der Wirkstoffe, sondern einen Vergleich kombinierter Interventionen, darstellt.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist dies nicht korrekt. Die Blutzuckerwerte, die in der Studie gewählt wurden, entsprechen den gültigen Leitlinien (4-6) und befinden sich dort im mittleren Bereich. Ferner wird die Kritik des IQWiG dadurch irrelevant, dass die Patienten in der Realität bei der Titrationsentscheidung viel höhere Werte aufwiesen. Die Titration im Glimperid-Arm, im Gegensatz zum Vildagliptin-Arm, ergibt sich zwangsweise aus den Fachinformationen. Details zu diesen Punkten werden im Folgenden dargestellt.</p> <p>Die entsprechend der Fachinformation (1) geforderte „Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung“ lag vor, da nur dann auftitriert werden konnte, wenn der Nüchternblutglukosewert über &gt; 5.5 mmol/l (100 mg/dl) oder der Nüchternplasmaglukosewert &gt; 6.2 mmol/l (112 mg/dl) lag.</p> <p>Die Titration war darüber hinaus nur dann vorzunehmen, wenn nach Meinung des Prüfarztes nicht das Risiko einer Hypoglykämie bestand.</p> | Siehe Ausführungen Seite 69 ff.                     |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Der Blutzuckerwert, den das IQWiG als „sehr niedrig“ bezeichnet, entspricht den Zielwerten in verschiedenen Leitlinien (4-6) zur Behandlung des Diabetes mellitus. Diese reichen in der Untergrenze für die Blutglukose (kapillar) bis zu einem Wert von 5,0 mmol/l bzw. 90 mg/dl (6) und in der Nüchternplasmaglukose bis zu einem Wert von 5,6 mmol/l bzw. 100 mg/dl (4). Die Werte des Studienprotokolls liegen damit in der Mitte der Spannen, die die Leitlinien empfehlen und sind nicht „sehr niedrig“, wie das IQWiG behauptet. Das IQWiG stellt verkürzt nur den niedrigeren der beiden Werte (die Nüchternblutglukose) dar.</p> <p>Die Vorgabe eines Wertes in der Mitte von Korridoren ist plausibel. Wählt man den unteren Grenzwert des Korridors (z.B. 90 mg/dl) als Titrationsschwelle, wird der Großteil der Patienten auftitriert, die bereits einen Wert innerhalb des Zielwert-Korridors aufweisen. Dies birgt das Risiko einer Übertherapie potentiell verbunden mit zusätzlichen unerwünschten Ereignissen. Wählt man den oberen Grenzwert (z.B. 125 mg/dl) als Titrationsschwelle, wird ein Großteil der Patienten nicht optimal therapiert, bei denen durchaus niedrigere Werte sicher und ohne Nebenwirkungen erreichbar gewesen wären. Da diese niedrigeren Werte auch explizit in den Leitlinien vorgesehen sind, überwiegt insgesamt in diesen Bereichen der Nutzen das Risiko, da immer individuell das Hypoglykämierisiko der Patienten bei der Entscheidung betrachtet werden musste. Eine systematische Untertherapie der Patientenmehrheit basierend auf den Extrema des Korridors ist genauso wenig zu rechtfertigen, wie eine systematische Übertherapie einer Patientenmehrheit. Bei Korridoren bietet es sich damit an, einen Wert im mittleren Bereich des Korridors zu wählen, da dies der geeignetste Ansatz ist, um den Anteil der Patienten zu minimieren, die über- bzw. untertherapiert werden.</p> <p>Tatsächlich lagen die Werte der Patienten direkt vor der Titrationsent-</p> |   |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                      |  |  |  |                        |                         |                         |  |                         |                         |                         |  |  |  |
|---|---|--------------------------------------|--|--|--|------------------------|-------------------------|-------------------------|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|--|--|
| <p>scheidung für die Nüchternplasmaglukose im Glimperid-Arm im Mittel bei 8,28 mmol/l (149 mg/dl), was einer Nüchternblutglukose (kapillar) von 7,09 mmol/l (128 mg/dl) entspricht (Tabelle 6 unten bzw. im Anlage C). Sie lagen damit eindeutig über den Schwellen, die das Studienprotokoll als Untergrenze vorgab (Nüchternblutglukose &gt; 5.5 mmol/l (100 mg/dl) bzw. Nüchternplasmaglukosewert &gt; 6.2 mmol/l (112 mg/dl)) und über den oberen Grenzwerten, die die Leitlinien vorsehen.</p> <table border="1" data-bbox="152 651 1086 1042"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Untergrenze des Therapieziels</b></th> <th><b>Obergrenze des Therapieziels</b></th> <th><b>Tatsächl. Wert bei Titration in LAF237A2308</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Nüchternblutglukose (kapillar), AkdÄ 2009</b></td> <td>5,0 mmol/l<br/>90 mg/dl</td> <td>6,7 mmol/l<br/>120 mg/dl</td> <td>8,3 mmol/l<br/>149 mg/dl</td> </tr> <tr> <td><b>Nüchternplasmaglukose, NVL 2012</b></td> <td>5,6 mmol/l<br/>100 mg/dl</td> <td>6,9 mmol/l<br/>125 mg/dl</td> <td>7,1 mmol/l<br/>128 mg/dl</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Patienten waren somit nicht ausreichend eingestellt und bedurften, unter Berücksichtigung des individuellen Hypoglykämierisikos wie im Studienprotokoll vorgesehen, eindeutig einer intensivierten Behandlung. Der Eindruck, den das IQWiG erzeugt, dass die Patienten keiner Titration bedurft hätten und die Titration bei sehr niedrigen Glukosewerten durchgeführt wurde, ist daher falsch. Es kann somit darüber hinaus aus unserer Sicht keine Restriktion des Zusatznutzens nur auf eine normale Blutzuckereinstellung vorgenommen werden.</p> |   | <b>Untergrenze des Therapieziels</b> | <b>Obergrenze des Therapieziels</b>                | <b>Tatsächl. Wert bei Titration in LAF237A2308</b> | <b>Nüchternblutglukose (kapillar), AkdÄ 2009</b> | 5,0 mmol/l<br>90 mg/dl | 6,7 mmol/l<br>120 mg/dl | 8,3 mmol/l<br>149 mg/dl | <b>Nüchternplasmaglukose, NVL 2012</b> | 5,6 mmol/l<br>100 mg/dl | 6,9 mmol/l<br>125 mg/dl | 7,1 mmol/l<br>128 mg/dl |  |  |  |
|   | <b>Untergrenze des Therapieziels</b>                | <b>Obergrenze des Therapieziels</b>  | <b>Tatsächl. Wert bei Titration in LAF237A2308</b> |  |  |                        |                         |                         |  |                         |                         |                         |  |  |  |
| <b>Nüchternblutglukose (kapillar), AkdÄ 2009</b>  | 5,0 mmol/l<br>90 mg/dl                              | 6,7 mmol/l<br>120 mg/dl              | 8,3 mmol/l<br>149 mg/dl                            |  |  |                        |                         |                         |  |                         |                         |                         |  |  |  |
| <b>Nüchternplasmaglukose, NVL 2012</b>  | 5,6 mmol/l<br>100 mg/dl                             | 6,9 mmol/l<br>125 mg/dl              | 7,1 mmol/l<br>128 mg/dl                            |  |  |                        |                         |                         |  |                         |                         |                         |  |  |  |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>Das IQWiG bemängelt, dass eine Titration im Glimepirid-Arm erfolgte, während sie im Vildagliptin-Arm nicht stattfand. Es führt an, dass die Studie LAF237A2308 keinen Vergleich der Wirkstoffe, sondern einen Vergleich kombinierter Interventionen darstelle. Diese Darstellung ist nicht korrekt, da die Anwendung der Arzneimittel im Rahmen der Fachinformation erfolgte. Diese sieht für Glimepirid eine Titration vor, während dies bei Vildagliptin nicht der Fall ist. Es liegt damit keine kombinierte Intervention vor.</p>   |  |
| <p><b>Aufteilung der Patientenpopulation durch das IQWiG basierend auf den HbA1c-Werten bei Studienbeginn</b></p> <p>Das IQWiG führt auf Seite 19 des Bewertungsberichts an: „Bei 50 % der Patienten lag der HbA1c-Wert <math>\leq 7,2</math> %. Für einen relevanten Teil der Patienten kann daher nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte. Insbesondere bei diesen Patienten war die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden.“</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist dies nicht korrekt. Die Leitlinien (4, 6, 7) sehen einen Zielwertbereich bis 6,5% und sogar darunter vor. Es ist zutreffend, dass sich diese Zielwerte mit Sulfonylharnstoffen nur mit zunehmendem Risiko für Hypoglykämien erreichen lassen, während dies mit Vildagliptin ohne erhöhtes Risiko möglich ist. Die Festlegung des unteren Zielwertes auf z.B. 7,0% durch das IQWiG kaschiert die typischen Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe und deren Grenzen im Versorgungsalltag. Auch für die Patientenpopulation mit einem HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> ist der Zusatznutzen von Vildagliptin belegt, wie im Folgenden dargelegt wird.</p> | <p>Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei 7,3 %, bei 50 % der Patienten <math>\leq 7,2</math> % und somit bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung, insbesondere vor dem Hintergrund des straffen Titrationsschemas, angezeigt war.</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Das IQWiG kritisiert z.B. im Bewertungsbericht von Lixisenatid (8) auf Seite 18 eine Studie (Arechavaleta 2011), die Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7,0% einschloss. Damit sei laut IQWiG nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung auszugehen, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte. Die Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) (4) nennt sowohl für die AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) und DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) als auch die DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft) einen Zielkorridor von 6,5% - 7,5% (4). Auch internationale Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) (7) unterstützen diese Position und empfehlen noch niedrigere Zielwerte. So wird in Patientenpopulationen ohne signifikantes kardiovaskuläres Risiko sogar ein HbA1c-Zielkorridor von 6,0% - 6,5% genannt, wenn die Therapie mit keinen Hypoglykämien verbunden ist (7). Ein Wert von 7,0% liegt damit genau in der Mitte des Zielkorridors. Es ist daher nicht nachvollziehbar, wieso nach Meinung des IQWiG bei einem HbA1c unter 7,0% eine Therapieintensivierung nicht üblich sei. Lediglich für einen HbA1c-Zielwert <u>nahe</u> 6,5% sind Besonderheiten beschrieben. Ein Wert von 7,0% liegt nicht nahe 6,5%, (am unteren Ende des Korridors), sondern, wie oben beschrieben, genau in der Mitte. Der Therapiealgorithmus der DDG in der NVL differenziert hier: Hier können auch Therapieziele nahe 6,5% durchaus angestrebt werden, wenn dies nicht mit der Erhöhung des Hypoglykämierisikos einhergeht, Gewichtszunahmen vermieden werden und Mehrfachkombinationen (in der Regel mehr als zwei) von oralen Antidiabetika vermieden werden. Mit Vildagliptin ist dies im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen möglich. Ferner sind die Dauer der Diabeteserkrankung und Komorbiditäten zu betrachten. Eine Restriktion auf höhere HbA1c-Grenzen führt zu einer künstlichen Vergleichssituation,</p> |   |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>die die Sulfonylharnstoffe systematisch bevorzugt, da deren Schwächen - insbesondere das Hypoglykämierisiko – kaschiert würden.</p> <p>Ein HbA1c-Grenzwert wie z.B. 7,0% ergibt sich in keiner Weise aus der Fachinformation, die die Anwendung der Antidiabetika bei spezifizierten HbA1c-Grenzen regelhaft einschränkt. Um die Kritik des IQWiG zu widerlegen, haben wir uns dennoch entschieden, auch für die Patientenspopulation mit einem HbA1c <math>\geq</math> 7,0% in der Studie LAF237A2308 entsprechende Analysen durchzuführen, die wir der Stellungnahme beifügen (Tabelle 1 unten bzw. in der Anlage D). Es ist anzumerken, dass diese Grenze sehr konservativ gewählt ist und den Nutzen von Vildagliptin unterschätzt, da diskutabel ist, welcher Wert „nahe 6,5%“ den genauen Grenzwert darstellt. Da das IQWiG sich im Rahmen der oben genannten Bewertung auf konkret diesen Wert bezog, wurde er für die Analysen ebenfalls angesetzt, auch wenn das IQWiG später in der Bewertung von Vildagliptin sogar den noch höheren Wert von 7,2% als zu niedrig bezeichnet. Dies widerspricht jedoch klar dem Zielkorridor in den Leitlinien. Die Studienergebnisse mit Vildagliptin zeigen, dass auch in der Population mit einem HbA1c <math>\geq</math> 7,0% ein statistisch signifikanter Zusatznutzen für die Endpunkte „Körpergewicht“, „unerwünschte Ereignisse“ und „Hypoglykämien“ belegt werden kann (Tabelle 1 unten bzw. Anlage D). Für den Endpunkt „Studienabbrüche aufgrund von UEs“ sind die Effekte aufgrund der künstlich verkleinerten Fallzahl mit dem konservativem Grenzwert von 7,0% nicht mehr statistisch signifikant, die Effekte sind aber konsistent mit der Gesamtpopulation (Tabelle 5 unten) – der Zusatznutzen ist damit gegeben.</p> |   |
| <p><b>Ablehnung der Daten zu schweren Hypoglykämien durch das IQWiG</b></p>   | <p>Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei 7,3 %, bei 50 % der Patienten <math>\leq</math> 7,2 % und somit bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es er-</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Das IQWiG vermerkt auf S. 74, dass für die schweren Hypoglykämien keine verwertbaren Daten vorlägen. Es führt dazu an, dass unklar sei, ob die Patienten von z.B. Laien oder professionellen Helfern medizinisch versorgt wurden.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist dies nicht haltbar. Die Definition der schweren Hypoglykämien (Grad 2) sieht sowohl bei den Zulassungsbehörden (9), als auch in den Leitlinien (4) die Fremdhilfe – unabhängig von der Fremdhilfe leistenden Person – vor. Diese Erfordernisse sind hier erfüllt worden. Zudem waren die dargestellten Hypoglykämien immer durch Blutzuckermessung bestätigt. Der Zusatznutzen für die schweren Hypoglykämien ist daher anzuerkennen, wie im Folgenden ausgeführt wird.</p> <p>Das IQWiG führt an dieser Stelle eine künstliche und unbegründete Teilung von Endpunkten in Subendpunkte durch. Bei den vorgelegten Daten zu den schweren Hypoglykämien liegt der Beleg vor, dass diese als eine Situation zu bewerten sind, die einer unmittelbaren Reaktion bedarf. Es ist in diesem Zusammenhang aus der Sicht der Patienten unerheblich, ob diese aus der für sie potentiell lebensgefährlichen Situation von einem Laien (z.B. Freunde oder Angehörige, die in den Sofortmaßnahmen bei einer Hypoglykämie erfahren sind) gerettet wurden oder z.B. von der Besatzung eines Rettungswagens. Die Empfehlungen zur ersten Hilfe bei Hypoglykämien sehen die Glukosegabe vor (10), dies ist nicht an eine spezielle medizinische Ausbildung gebunden.</p> <p>Dies entspricht auch der Sicht der Zulassungsbehörden (9) und der Leitlinien (4), die eine schwere Hypoglykämie als Ereignis definieren, bei dem Fremdhilfe erforderlich ist, weil die Patienten unfähig sind, selbst noch in entsprechender Weise agieren zu können.</p> <p>Hervorzuheben ist, dass für Vildagliptin in diesem Fall nicht nur die</p> | <p>scheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung, insbesondere vor dem Hintergrund des straffen Titrationsschemas, angezeigt war.</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Fremdhilfe als Parameter herangezogen wird, sondern es sich bei den dargestellten Grad 2 Hypoglykämien zusätzlich auch immer um solche handelt, bei denen die Hypoglykämie auch durch einen gemessenen Blutzuckerspiegel bestätigt ist. Diese strenge Definition stellt damit einen robusten Nachweis des Zusatznutzens bei schweren Hypoglykämien dar.</p> <p>Vildagliptin hat bei den schweren Hypoglykämien in der Studie LAF237A2308 folgende Risikoreduktion gezeigt, die statistisch signifikant ist (Tabelle 5 unten: Risk ratio 0,12, 95% Konfidenzintervall [0,02; 0,99], <math>p = 0,045</math>).</p> <p>Die weitgehende Vermeidung von schweren Nebenwirkungen ist nach der Arzneimittelnutzenverordnung (11) als erheblicher Zusatznutzen zu betrachten. Dieser ist für Vildagliptin an dieser Stelle gegeben, da schwere Hypoglykämien als schwere Nebenwirkung zu betrachten sind.</p> |   |
| <p><b>Bewertung der Hypoglykämien, die ein signifikantes unerwünschtes Ereignis nach ICH E3 darstellen</b></p> <p>Das IQWiG stellt im Anhang A zum Bewertungsbericht die Hypoglykämien, die ein signifikantes unerwünschtes Ereignis nach ICH E3 darstellen, nicht dar.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sind diese Hypoglykämien patientenrelevant und bei der Bewertung heranzuziehen. Dies wird im Folgenden weiter ausgeführt.</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen des Bewertungsberichtes zu Linagliptin vom 29.11.2012 (12) Hypoglykämien dargestellt und bewertet, die nach der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) E3 Leitlinie</p>   | <p>Siehe Ausführungen Seite 78.</p>                 |



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>(13) ein signifikantes unerwünschtes Ereignis darstellen, als patientenrelevant zu betrachten sind und somit in der Nutzenbewertung herangezogen werden müssen. Bei diesen Hypoglykämien kam es z.B. zum Abbruch der Therapie, oder es bestand die Notwendigkeit zur Anpassung/Applikation einer Begleittherapie, um Schaden vom Patienten abzuwenden (Verschlimmerung der bestehenden Hypoglykämie oder Reduktion der Häufigkeit von potentiell gefährlichen Hypoglykämien). Für Vildagliptin wurde im Rahmen des Dossiers belegt, dass es sowohl auf die symptomatischen Hypoglykämien, die Hypoglykämien nach ICH E3 und auch die schweren Hypoglykämien einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bietet. Die Hypoglykämien, die ein signifikantes unerwünschtes Ereignis nach ICH E3 darstellen, wurden vom IQWiG entgegen der Linagliptin-Bewertung nicht weiter kommentiert und nicht in die Übersicht in Anhang A übernommen. Da es sich unstrittig neben den symptomatischen und den schweren Hypoglykämien um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, ist dieser auch in der Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p> |  |
| <p><b>Akzeptanz des Endpunkts Veränderung des Körpergewichtes</b></p> <p>Das IQWiG betrachtete die Veränderung des Körpergewichtes unter verschiedenen Diabetes-Therapien als nicht patientenrelevant.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist dies nicht zutreffend. Neben einem signifikanten Vorteil beim mittleren Körpergewicht von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin plus Glimperid ist für Vildagliptin belegt, dass ein statistisch signifikanter geringerer Anteil der Patienten eine Zunahme des Körpergewichts um 5% gegenüber Metformin plus Glimperid aufweist. Der Effekt von Antidiabetika auf das Körpergewicht ist als patientenrelevant zu betrachten, wie im Folgenden</p>   | <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>ausgeführt wird.</p> <p>Nachweislich ist ein hohes Körpergewicht mit einem höheren Gesamtmortalitätsrisiko, sowie einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, verbunden (14-20). Eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle kann in Abhängigkeit von der gewählten antidiabetischen Therapie mit einer Gewichtszunahme einhergehen (21, 22). Therapiebedingte Gewichtszunahmen konnten auf Basis der aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz bei folgenden Wirkstoffklassen beobachtet werden: Insuline, Sulfonylharnstoffe, Sulfonylharnstoff-Analoga, Glitazone (5). Die Deutsche Diabetes Gesellschaft weist in ihren Leitlinien darauf hin, dass im Rahmen einer antidiabetischen Therapie eine ausgeprägte Gewichtszunahme vermieden werden sollte (5).</p> <p>Das IQWiG verweist in seiner Argumentation auf eine Studie (23), die darauf hindeutet, dass normalgewichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein höheres Gesamtmortalitätsrisiko aufweisen. Im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Weiterhin wurden die Studienergebnisse nicht auf die antidiabetische Begleitmedikation und die chronischen Begleiterkrankungen adjustiert.</p> <p>Da einige Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Glitazone) zunehmend mit einem höheren Risikoprofil assoziiert werden, wäre die explizite Adjustierung nach der Begleitmedikation von wesentlicher Bedeutung für die Validität der generierten Daten (24). Ansonsten kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine vermehrte Behandlung mit Sulfonylharnstoffen bei den normalgewichtigen Patienten u.a. eine Ursache für die beobachtete erhöhte Gesamtmortalität darstellt.</p> <p>Weiterhin wurden in der zitierten Arbeit weder chronische Begleiterkrankungen, noch Informationen zur Nierenfunktion der Patienten, er-</p> |   |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>fasst. Der Zusammenhang chronischer Begleiterkrankungen (z.B. COPD, Krebs) und Störungen der Nierenfunktion auf Mortalität und Morbidität wurde einschlägig bewiesen (25, 26) und hätte im Rahmen einer Adjustierung mit aufgenommen werden müssen.</p> <p>Zudem bezieht sich diese Bewertung lediglich auf das Körpergewicht bzw. den BMI zum Diagnosezeitpunkt und nicht auf die weitere Entwicklung des Körpergewichts unter der Therapie.</p> <p>Für die zumeist ohnehin schon übergewichtigen Typ-2-Diabetiker erhöht sich das Risiko durch eine medikamentenbedingte Gewichtszunahme weiter und kann signifikante Effekte auf die Lebensqualität und das allgemeine Wohlbefinden haben (27).</p> <p>Die Vermeidung einer Gewichtszunahme ist daher als relevant für die behandelten Patienten zu betrachten.</p> <p>Für Vildagliptin konnte in einer Responder-Analyse im Dossier (Modul 4, Seite 96) gezeigt werden, dass der Anteil an Patienten, die während des Studienzeitraums 5 % und mehr an Körpergewicht zugenommen haben, unter Behandlung mit Vildagliptin + Metformin mit 8,7 % (134 Patienten) signifikant geringer (<math>p &lt; 0,0001</math>) als unter der Kombination Glimepirid + Metformin mit 19,5 % (297 Patienten) war. Dies ist als patientenrelevanter Zusatznutzen zu betrachten.</p> |   |
| <p><b>Anerkennung des Zusatznutzen von Vildagliptin bei der Reduktion von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) und bei der Reduktion von UEs</b></p> <p>Auf Seite 74 verweist das IQWiG darauf, dass bei den Endpunkten „Abbrüche wegen UEs“ und „UEs“ auch Hypoglykämien mitgezählt wurden.</p>   | <p>Für die anderen im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen für die Zielpopulation keine Daten vor.</p> <p>Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sind diese Endpunkte an dieser Stelle vollständig für den Nachweis des Zusatznutzens heranzuziehen. Dies ergibt sich aus den methodischen Vorgaben der evidenzbasierten Medizin und der Tatsache, dass die positiven Effekte auf die „UEs“ und „Abbrüche wegen UEs“ bei Nutzenbewertungen von anderen Diabetesprodukten nicht beobachtet wurden, obwohl diese auch Vorteile in Bezug auf die Reduktion des Hypoglykämierisikos aufweisen. Daher können die Hypoglykämien nicht als Grund für diesen Unterschied herangezogen werden. Dies wird im Folgenden weiter beschreiben.</p> <p>Bei zahlreichen Indikationen kann ein Endpunkt mehrfach zugeordnet werden und findet sich auch bei den unerwünschten Ereignissen wieder (z.B. Exazerbationen in der COPD, Schübe in der Multiplen Sklerose, kardiovaskuläre Ereignisse bei der koronaren Herzerkrankung, Knochenfrakturen bei der Osteoporose etc.). Eine „Bereinigung“ der unerwünschten Ereignisse um Doppelzählungen ist nicht statthaft, da dies dem konservativen, in der IQWiG Methodik zur Nutzenbewertung sowie den Vorgaben zur Dossiererstellung gemäß G-BA Verfahrensordnung Kap. 5 Anlage II geforderten „Intention-to-treat“ Ansatz widerspricht. (s. IQWiG Methodenpapier 4.0 (28), Verfahrensordnung des G-BA). Die unerwünschten Ereignisse sind daher zusätzlich zu den anderen Endpunkten zu berücksichtigen.</p> <p>In einem anderen Bewertungsbericht (29) stellt das IQWiG einen Mindernutzen eines DPP4-Hemmers aufgrund der häufigeren Studienabbrüche fest, bzw. gibt es in einem anderen Fall (30) für diesen Endpunkt keinen signifikanten Unterschied zu Gunsten des geprüften Arzneimittels, obwohl beide einen anerkannten Zusatznutzen bei der Reduktion der Hypoglykämien aufweisen. Daraus ergibt sich, dass der Zusatznutzen, den Vildagliptin bei den Endpunkten „Abbrüche wegen UEs“ und „UEs“ belegt, nicht allein durch die positiven Hypoglykämie-Effekte ge-</p> | <p>der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Vildagliptin bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende/schwere/nicht-schwere bestätigte Hypoglykämien, Gesamtrate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse) lässt sich daher insgesamt nicht ableiten.</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>trieben sein kann, sondern ein eigenständiger Endpunkt mit Zusatznutzen ist, der auch entsprechend zu bewerten ist. Ansonsten wäre dieser Effekt in allen Bewertungen zu beobachten gewesen. Hier zeigten sich jedoch gegenläufige Effekte bei den Studienabbrüchen aufgrund von UEs.</p>   |  |
| <p><b>Kritik am Studiendesign der Insulinstudien</b></p> <p>Auf der Seite 26 des Bewertungsberichtes fordert das IQWiG, dass beim Vergleich mit Insulin keine strikten Vorgaben hinsichtlich des Insulintyps, der Insulindosis und des Therapieregimes gemacht werden sollten. Es lehnt die vorgelegten Studien daher ab.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist dieses Vorgehen nicht angemessen. Die Forderungen des IQWiG lassen sich nicht mit den Vorgaben der Zulassungsbehörde in Deckung bringen. Alternativ könnte hier eine signifikante zusätzliche HbA1c Senkung durch Vildagliptin ohne Erhöhung des Hypoglykämierisikos als Zusatznutzen herangezogen werden, wie im Folgenden dargelegt wird.</p> <p>Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Insulin für die Therapie aus DPP4-Hemmer plus Insulin +/- Metformin führt zu dem grundsätzlichen Problem, dass die Studiendaten, die von der Zulassungsbehörde gefordert werden, vom IQWiG nicht anerkannt werden. Im Zulassungsverfahren ist nachzuweisen, dass die zusätzliche Gabe eines DPP4-Hemmers zu einer bestehenden Therapie zu einer Verbesserung in der Behandlung gegenüber der bisherigen Therapie führt (9). Dabei fordert die EMA, dass die Hintergrundtherapien möglichst unverändert beibehalten werden und nur aus Sicherheitsgründen angepasst werden sollen. Dies soll dann vor allem durch eine Reduktion der Insulindosis im Falle von Hypoglykämien passieren. Es</p> | <p>Für Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden in dieser Patientengruppe für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden und zum anderen Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin allein behandelt wurden.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin plus Humaninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie; diese Patientengruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.</p> <p>Für Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 vorgelegt und nur die Patienten ausgewertet, die eine Vorbehandlung mit Metformin erhielten.</p> <p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine 24-wöchige, Placebo-</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>soll eine Überlegenheit der neuen Therapie gegenüber Placebo belegt werden. Dies lehnt das IQWiG ab.</p> <p>Die Dreifachtherapie führt gegenüber der Zweifachtherapie im Allgemeinen zu einer signifikant besseren Einstellung des HbA1c. Der HbA1c wird vom IQWiG zur Beurteilung des Hypoglykämierisikos herangezogen. So hat der G-BA in seinem Beschluss vom 21.02.2013 zu Linagliptin (31) bemängelt, dass der starke HbA1c-Unterschied zwischen den Therapien dazu geführt habe, dass unter Sulfonylharnstoffen vermehrt Hypoglykämien aufgetreten seien. Dieser Zusammenhang ist daher nach Meinung des G-BA so sicher festgestellt, dass kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Erreicht eine Dreifachtherapie mit einem DPP4-Hemmer gegenüber der Zweifachtherapie aus Metformin und Humaninsulin eine signifikant stärkere HbA1c-Senkung bei vergleichbarer Hypoglykämie-Rate, so ist hier dann analog ein Zusatznutzen zu attestieren, da trotz der stärkeren HbA1c-Senkung eben keine signifikant vermehrten Hypoglykämien aufgetreten sind, die aber nach Meinung des G-BA zwingend zu erwarten gewesen wären. Auf diese Weise ließen sich die Anforderungen der Zulassungsbehörde sinnvoll mit den Vorgaben des G-BA verbinden. Im konkreten Fall zeigte sich nach 24 Wochen Behandlung mit Vildagliptin + Insulin + Metformin in der Studie LAF237A23135 eine fast dreimal so starke Senkung des HbA1c im Vergleich zu Insulin + Metformin (-0,98 vs. -0,35), was einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen darstellt (Differenz: -0,63 mit 95 %-KI: [-0,86; -0,39], <math>p &lt; 0,001</math>). Insgesamt waren 7,4 % der Patienten unter Vildagliptin + Insulin + Metformin und 8,1 % der Patienten unter Insulin + Metformin von hypoglykämischen Ereignissen betroffen. Die Inzidenz von Hypoglykämien war folglich höher unter der Behandlung mit Insulin + Metformin im Vergleich zur Behandlung mit Vildagliptin + Insulin + Metformin. Daraus ergibt sich eine RR von 0,90 (95 %-KI: [0,40; 2,05]). Es</p> | <p>kontrollierte Studie, in der Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit stabiler Insulindosis mit oder ohne Metformin (mind. 1500 mg täglich oder einer maximal verträglichen Dosis) und unzureichender glykämischer Kontrolle untersucht wurden. Die Patienten erhielten zweimal täglich 50 mg Vildagliptin mit Insulin und ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Interventionsarm; 228 Patienten, davon erhielten 139 Patienten Metformin) bzw. zweimal täglich Placebo und Insulin sowie ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Vergleichsarm; 221 Patienten, davon erhielten 137 Patienten Metformin).</p> <p>Der G-BA erachtet diese Studie jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist in der Tatsache begründet, dass in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Die Patienten beider Behandlungsarme waren angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen. Dies bedeutet, dass die Metformin-Dosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte (max. 10 %-ige Dosissteigerung im Vergleich zu Baseline); Dosisanpassungen waren lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien oder bei wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten möglich. Auch ein Wechsel des Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt.</p> <p>Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle diabetische Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen und bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie zu optimieren, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, und nicht</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>besteht damit ein Zusatznutzen in dieser Indikation, da eine bessere Zielwerteinstellung ohne Erhöhung des Hypoglykämierisikos erreicht werden kann.</p> | <p>erst als Reaktion auf diese Ereignisse. Das strikte Vorgehen in der Studie LAF237A23135, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diese Studie ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</p> <p>Für den Vergleich der Kombination Vildagliptin mit Insulin allein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin hat der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Insulin vorlegt. Es wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens insgesamt 9 Studien eingeschlossen.</p> <p>Auf der Seite der Intervention Vildagliptin plus Insulin schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 ein, die auch für den direkten Vergleich der Intervention Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin vorgelegt wurde, und wertet für den indirekten Vergleich die Teilpopulation aus, die keine Metformin-Vorbehandlung erhielt (89 im Interventions- bzw. 84 Patienten im Vergleichsarm). Auf der Seite der Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin werden 8 Studien eingeschlossen (Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999, Aviles-Santa 1999, Douek 2005 und Guigliano 1993). Dabei stellt die Studie LAF237A23135 die Verbindung zwischen dem Brückenkomparator Insulin (ohne Metformin) zu Vildagliptin plus Insulin her. In den weiteren Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, ist eine Vergleichbarkeit des jeweiligen Brückenkomparators Insulin ggf. plus Placebo zur Referenzstudie LAF237A23135 nicht gegeben. In der Studie LAF237A23135 war die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, d.h. Insulintyp und -therapieregime durften nicht verändert und die Dosis des Insulins musste stabil gehalten werden (s.o.), wohingegen in allen anderen für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien im Verlauf der Studie</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|
|                      | <p>eine patientenindividuelle Optimierung der Insulindosis möglich war. Da die Behandlung, die als Brückenkomparator betrachtet werden soll, somit in den jeweiligen Studienarmen offensichtlich unterschiedlich ist, liegt für den vorgelegten indirekten Vergleich kein gemeinsamer Brückenkomparator vor, der die Ähnlichkeitsannahme erfüllt. Folglich sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht valide zu interpretieren.</p> <p>Des Weiteren sind die Studien Civera 2008, Vähätalo 2007, Ryysy 2001, Mäkimatilla 1999, Douek 2005 und Guigliano 1993 nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da die untersuchten Patientenpopulationen nicht der für die Beantwortung der Fragestellung erforderlichen Zielpopulation entsprechen. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter einer Monotherapie (z.B. Guigliano 1993, Ryysy 2001 und Mäkimatilla 1999) oder Kombinationstherapie (z.B. Vähätalo 2007, Civera 2008, Douek 2005) mit oralen Antidiabetika keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichten. Es wurden jedoch nicht Patienten mit stabiler Insulindosis und unzureichender glykämischer Kontrolle untersucht; eine vorherige Insulintherapie war mitunter sogar als Ausschlusskriterium definiert (Studien Ryysy 2001 und Mäkimatikka 1999). Patienten, die bereits ein stabile Insulindosis erhalten haben und hiermit keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichen, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium als Patienten, die bisher nur eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) oder eine kombinierte OAD-Therapie, jedoch bisher kein Insulin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können sich unterschiedliche Therapieeffekte ergeben. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation nicht ohne weiteres gegeben.</p> <p>Bei der Studie Yilmaz 2007 handelt es sich nicht um eine randomisierte</p> |



| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|
|                      | <p>kontrollierte Studie. Im Rahmen der Studien Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999 und Guigliano 1993 war keine Optimierung der Insulintherapie hinsichtlich Wechsel des Insulintyps oder –therapieregimes möglich. Bei einer Insulintherapie ist es jedoch üblich, nicht nur die Insulindosis, sondern auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen und bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie zu optimieren, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, und nicht erst als Reaktion auf diese Ereignisse. Das strikte Vorgehen in diesen Studien – ebenso wie in Studie LAF237A23135 – das Therapieregime unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diese Studien sind somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</p> <p>Ungeachtet dessen liegen für Vildagliptin in Kombination mit Insulin und ggf. Metformin keine Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis (mit oder ohne Metformin) zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p><b>Fehlerhafte Grafik zu Titrationsstufen in der Studie LAF237A2308</b></p> <p>In einem Teil der Studiendokumente, die für die Studie LAF237A2308 im Rahmen des Moduls 5 eingereicht wurden, ist in einer Grafik ein Titrationsschritt von 6 mg Glimepirid auf 8 mg Glimepirid vorgesehen. Um Missverständnisse zu vermeiden, möchten wir darauf hinweisen, dass die Grafik in dieser Darstellung fehlerhaft ist. Die maximal mögliche und in der Studie tatsächlich eingesetzte Dosis lag bei maximal 6 mg Glimepirid.</p>   |   |
| <p><b>Patienten, die in der Studie LAF237A2308 mit mehr als 3000 mg Metformin behandelt wurden</b></p> <p>Wie aus dem Anhang A des IQWiG-Bewertungsberichtes hervorgeht, wurden in der Studie LAF237A2308 Patienten mit einer Metformin-Dosis über 3000 mg behandelt. Diese hatte schon vor der Studie bestanden, wurde von den Patienten getragen und in der Studie fortgeführt. Dies betrifft einen Patienten im Vildagliptin-Arm (3400mg) und zwei Patienten im Glimepirid-Arm (3400 und 4500mg). Bei einer Gesamtzahl von nahezu 3100 Patienten ist davon auszugehen, dass die drei Patienten keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse haben (z.B. gehörten sie nicht zu den Patienten mit einer Hypoglykämie vom Grad 2).</p> | <p>Die Studie LAF237A2308 wurde zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin - unter Berücksichtigung der methodischen Mängel (siehe Ausführungen Seite 69 ff.) und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten - herangezogen.</p> |

**Tabelle 1 Subpopulation „Patienten mit einem Baseline-HbA1c  $\geq$  7 %**

|  | Vildagliptin + Metformin |   | Glimepirid + Metformin |   | Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin |
|--|--------------------------|---|------------------------|---|---|
| Endpunkt   | N                        | Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE) | N                      | Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE) | Differenz (SE) [95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup>     |
| <b>Körpergewicht (ITT Population)</b>  |                          |   |                        |   |   |
| Körpergewicht  | 1051                     | -0,37 (0,12)                              | 1011                   | 1,19 (0,13)                               | -1,55 (0,17) [-1,88; -1,22]<br>< 0,001              |
| <b>Hypoglykämien (ITT Population)</b>  |                          |   |                        |   |   |
|  | N                        | Patienten mit Ereignissen n (%)           | N                      | Patienten mit Ereignissen n (%)           | RR [95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup>                 |
| Bestätigte Hypoglykämie Grad 1 <sup>c</sup>  | 1051                     | 16 (1,5)                                  | 1011                   | 158 (15,6)                                | 0,10 [0,06; 0,16]<br>< 0,0001                       |
| Bestätigte Hypoglykämie Grad 2 <sup>d</sup><br>schwerwiegende oder signifikante Hypoglykämie <sup>e</sup>  | 1051<br>1051             | 0 (0,0)<br>14 (1,3)                       | 1011<br>1011           | 2 (0,2)<br>154 (15,2)                     | n.b.<br>0,09 [0,05; 0,15]<br>< 0,0001               |
| <b>Unerwünschte Ereignisse (Sicherheitspopulation)</b>   |                          |   |                        |   |   |
| UEs gesamt   | 1063                     | 872 (82,0)                                | 1025                   | 880 (85,9)                                | 0,96 [0,92; 0,99]<br>= 0,0175                       |
| Abbrüche aufgrund von UE   | 1063                     | 94 (8,8)                                  | 1025                   | 107 (10,4)                                | 0,85 [0,65; 1,10]<br>= 0,2165                       |
| <p>a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und Gewicht zur Baseline und gepooltem Zentrum als Kovariaten)</p> <p>b: RR, 95%-KI und p-Wert wurden nach Cochran-Mantel-Haenszel berechnet</p> <p>c: Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert &lt; 3,1 mmol/l, bei denen der Patient in der Lage ist sich selbst zu behandeln falls nötig.</p> <p>d: Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert &lt; 3,1 mmol/l, bei denen der Patient nicht in der Lage ist sich selbst zu behandeln und Fremdhilfe oder Hospitalisierung benötigt.</p> <p>e: schwerwiegende Hypoglykämien sind Grad 2 und vermutete Grad 2 Hypoglykämien, signifikante Hypoglykämien sind Hypoglykämien, die die ICH-E3 Anforderungen an ein signifikantes unerwünschtes Ereignis erfüllen (Laborwerte außerhalb der Norm, hier Plasmaglukose; nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, hier Grad 1 Hypoglykämien, die zur Anpassung der Dosierung des Studienmedikamentes oder Abbruch der Studienbehandlung führten oder medikamentöse bzw. nicht-medikamentöse Behandlung erforderten)</p> <p>n.b.: nicht bestimmbar; der komplette Datensatz (weitere Endpunkte und Subgruppen-Auswertungen) ist als Anlage beigefügt</p> |                          |   |                        |   |   |

**Tabelle 2 Subpopulation „Patienten mit einer konstanten Glimperid-Dosis von 2mg**

|  | Vildagliptin + Metformin |   | Glimperid + Metformin |   | Vildagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin |
|--|--------------------------|---|-----------------------|---|--|
| Endpunkt   | N                        | Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE) | N                     | Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE) | Differenz (SE) [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>       |
| Körpergewicht (ITT Population)   |                          |   |                       |   |  |
| Körpergewicht  | 263                      | -0,64 (0,29)                              | 417                   | 0,47 (0,24)                               | -1,11 (0,32) [-1,75; -0,48]<br>< 0,001             |
| Hypoglykämien (ITT Population)   |                          |   |                       |   |  |
|  | N                        | Patienten mit Ereignissen n (%)           | N                     | Patienten mit Ereignissen n (%)           | RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>                   |
| Bestätigte Hypoglykämie Grad 1 <sup>c</sup>  | 263                      | 11 (4,2)                                  | 417                   | 97 (23,3)                                 | 0,18 [0,10; 0,33]<br>< 0,0001                      |
| Bestätigte Hypoglykämie Grad 2 <sup>d</sup>  | 263                      | 0 (0,0)                                   | 417                   | 3 (0,7)                                   | n.b.   |
| schwerwiegende oder signifikante Hypoglykämie <sup>e</sup>   | 263                      | 10 (3,8)                                  | 417                   | 93 (22,3)                                 | 0,17 [0,09; 0,32]<br>< 0,0001                      |
| Unerwünschte Ereignisse (Sicherheitspopulation)  |                          |   |                       |   |  |
| UEs gesamt   | 277                      | 206 (74,4)                                | 443                   | 363 (81,9)                                | 0,91 [0,84; 0,98]<br>= 0,0152                      |
| Abbrüche aufgrund von UE   | 277                      | 37 (13,4)                                 | 443                   | 90 (20,3)                                 | 0,66 [0,46; 0,93]<br>= 0,0172                      |
| <p>a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und Gewicht zur Baseline und gepooltem Zentrum als Kovariaten)</p> <p>b: RR, 95%-KI und p-Wert wurden nach Cochran-Mantel-Haenszel berechnet</p> <p>c: Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert &lt; 3,1 mmol/l, bei denen der Patient in der Lage ist sich selbst zu behandeln falls nötig.</p> <p>d: Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert &lt; 3,1 mmol/l, bei denen der Patient nicht in der Lage ist sich selbst zu behandeln und Fremdhilfe oder Hospitalisierung benötigt.</p> <p>e: schwerwiegende Hypoglykämien sind Grad 2 und vermutete Grad 2 Hypoglykämien, signifikante Hypoglykämien sind Hypoglykämien, die die ICH-E3 Anforderungen an ein signifikantes unerwünschtes Ereignis erfüllen (Laborwerte außerhalb der Norm, hier Plasmaglukose; nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, hier Grad 1 Hypoglykämien, die zur Anpassung der Dosierung des Studienmedikamentes oder Abbruch der Studienbehandlung führten oder medikamentöse bzw. nicht-medikamentöse Behandlung erforderten)</p> <p>n.b.: nicht bestimmbar; der komplette Datensatz (weitere Endpunkte und Subgruppen-Auswertungen) ist als Anlage beigefügt</p> |                          |   |                       |   |  |

**Tabelle 3 Auswertung Studienphase nach Woche 16 bis Woche 104 (Daten aus Dossier)**

|   | Vildagliptin + Metformin |   | Glimepirid + Metformin |   | Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin |
|---|--------------------------|---|------------------------|---|---|
| Endpunkt  | N                        | Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE) | N                      | Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE) | Differenz (SE) [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>        |
| Körpergewicht (ITT Population)  |                          |   |                        |   |   |
| Körpergewicht   | 1411                     | 0,06 (0,10)                               | 1338                   | 0,43 (0,11)                               | -0,38 (0,14) [-0,65; -0,10]<br>= 0,008              |
| Hypoglykämien (ITT Population)  |                          |   |                        |   |   |
|   | N                        | Patienten mit Ereignissen n (%)           | N                      | Patienten mit Ereignissen n (%)           | RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>                    |
| Bestätigte Hypoglykämie Grad 1 <sup>c</sup>   | 1539                     | 21 (1,4)                                  | 1520                   | 148 (9,7)                                 | 0,14 [0,09; 0,22]<br>< 0,0001                       |
| Bestätigte Hypoglykämie Grad 2 <sup>d</sup>   | 1539                     | 1 (0,1)                                   | 1520                   | 4 (0,3)                                   | 0,25 [0,03; 2,21]<br>= 0,1750                       |
| schwerwiegende oder signifikante Hypoglykämie <sup>e</sup>  | 1539                     | 19 (1,2)                                  | 1520                   | 146 (9,6)                                 | 0,13 [0,08; 0,21]<br>< 0,0001                       |
| Unerwünschte Ereignisse (Sicherheitspopulation)   |                          |   |                        |   |   |
| UEs gesamt  | 1553                     | 1105 (71,2)                               | 1546                   | 1082 (70,0)                               | 1,02 [0,97; 1,06]<br>= 0,4766                       |
| Abbrüche aufgrund von UE  | 1553                     | 82 (5,3)                                  | 1546                   | 65 (4,2)                                  | 1,26 [0,91; 1,73]<br>= 0,1590                       |
| <p>a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und Gewicht zur Baseline und gepooltem Zentrum als Kovariaten)</p> <p>b: RR, 95%-KI und p-Wert wurden nach Cochran-Mantel-Haenszel berechnet</p> <p>c: Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert &lt; 3,1 mmol/l, bei denen der Patient in der Lage ist sich selbst zu behandeln falls nötig.</p> <p>d: Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert &lt; 3,1 mmol/l, bei denen der Patient nicht in der Lage ist sich selbst zu behandeln und Fremdhilfe oder Hospitalisierung benötigt.</p> <p>e: schwerwiegende Hypoglykämien sind Grad 2 und vermutete Grad 2 Hypoglykämien, signifikante Hypoglykämien sind Hypoglykämien, die die ICH-E3 Anforderungen an ein signifikantes unerwünschtes Ereignis erfüllen (Laborwerte außerhalb der Norm, hier Plasmaglukose; nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, hier Grad 1 Hypoglykämien, die zur Anpassung der Dosierung des Studienmedikamentes oder Abbruch der Studienbehandlung führten oder medikamentöse bzw. nicht-medikamentöse Behandlung erforderten)</p> <p>n.b.: nicht bestimmbar;</p> |                          |   |                        |   |   |

**Tabelle 4 Auswertung Studienphase nach Woche 52 bis Woche 104 (Daten aus Dossier)**

|   | Vildagliptin + Metformin |   | Glimepirid + Metformin |   | Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin |
|---|--------------------------|---|------------------------|---|---|
| Endpunkt  | N                        | Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE) | N                      | Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE) | Differenz (SE) [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>        |
| Körpergewicht (ITT Population)  |                          |   |                        |   |   |
| Körpergewicht   | 1217                     | -0,06 (0,10)                              | 1176                   | -0,13 (0,10)                              | 0,07 (0,13) [-0,19; 0,33]<br>= 0,587                |
| Hypoglykämien (ITT Population)  |                          |   |                        |   |   |
|   | N                        | Patienten mit Ereignissen n (%)           | N                      | Patienten mit Ereignissen n (%)           | RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>                    |
| Bestätigte Hypoglykämie Grad 1 <sup>c</sup>   | 1539                     | 11 (0,7)                                  | 1520                   | 79 (5,2)                                  | 0,14 [0,07; 0,26]<br>< 0,001                        |
| Bestätigte Hypoglykämie Grad 2 <sup>d</sup>   | 1539                     | 1 (0,1)                                   | 1520                   | 1 (0,1)                                   | 0,99 [0,06; 15,78]<br>= 0,9930                      |
| schwerwiegende oder signifikante Hypoglykämie <sup>e</sup>  | 1539                     | 10 (0,6)                                  | 1520                   | 78 (5,1)                                  | 0,13 [0,07; 0,24]<br>< 0,001                        |
| Unerwünschte Ereignisse (Sicherheitspopulation)   |                          |   |                        |   |   |
| UEs gesamt  | 1553                     | 823 (53,0)                                | 1546                   | 825 (53,4)                                | 0,99 [0,93; 1,06]<br>= 0,8368                       |
| Abbrüche aufgrund von UE  | 1553                     | 42 (2,7)                                  | 1546                   | 31 (2,0)                                  | 1,35 [0,85; 2,13]<br>= 0,1994                       |
| <p>a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und Gewicht zur Baseline und gepooltem Zentrum als Kovariaten)</p> <p>b: RR, 95%-KI und p-Wert wurden nach Cochran-Mantel-Haenszel berechnet</p> <p>c: Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert &lt; 3,1 mmol/l, bei denen der Patient in der Lage ist sich selbst zu behandeln falls nötig.</p> <p>d: Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert &lt; 3,1 mmol/l, bei denen der Patient nicht in der Lage ist sich selbst zu behandeln und Fremdhilfe oder Hospitalisierung benötigt.</p> <p>e: schwerwiegende Hypoglykämien sind Grad 2 und vermutete Grad 2 Hypoglykämien, signifikante Hypoglykämien sind Hypoglykämien, die die ICH-E3 Anforderungen an ein signifikantes unerwünschtes Ereignis erfüllen (Laborwerte außerhalb der Norm, hier Plasmaglukose; nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, hier Grad 1 Hypoglykämien, die zur Anpassung der Dosierung des Studienmedikamentes oder Abbruch der Studienbehandlung führten oder medikamentöse bzw. nicht-medikamentöse Behandlung erforderten)</p> <p>n.b.: nicht bestimmbar;</p> |                          |   |                        |   |   |

**Tabelle 5 Auswertung gesamte Studienphase (Daten aus Dossier)**

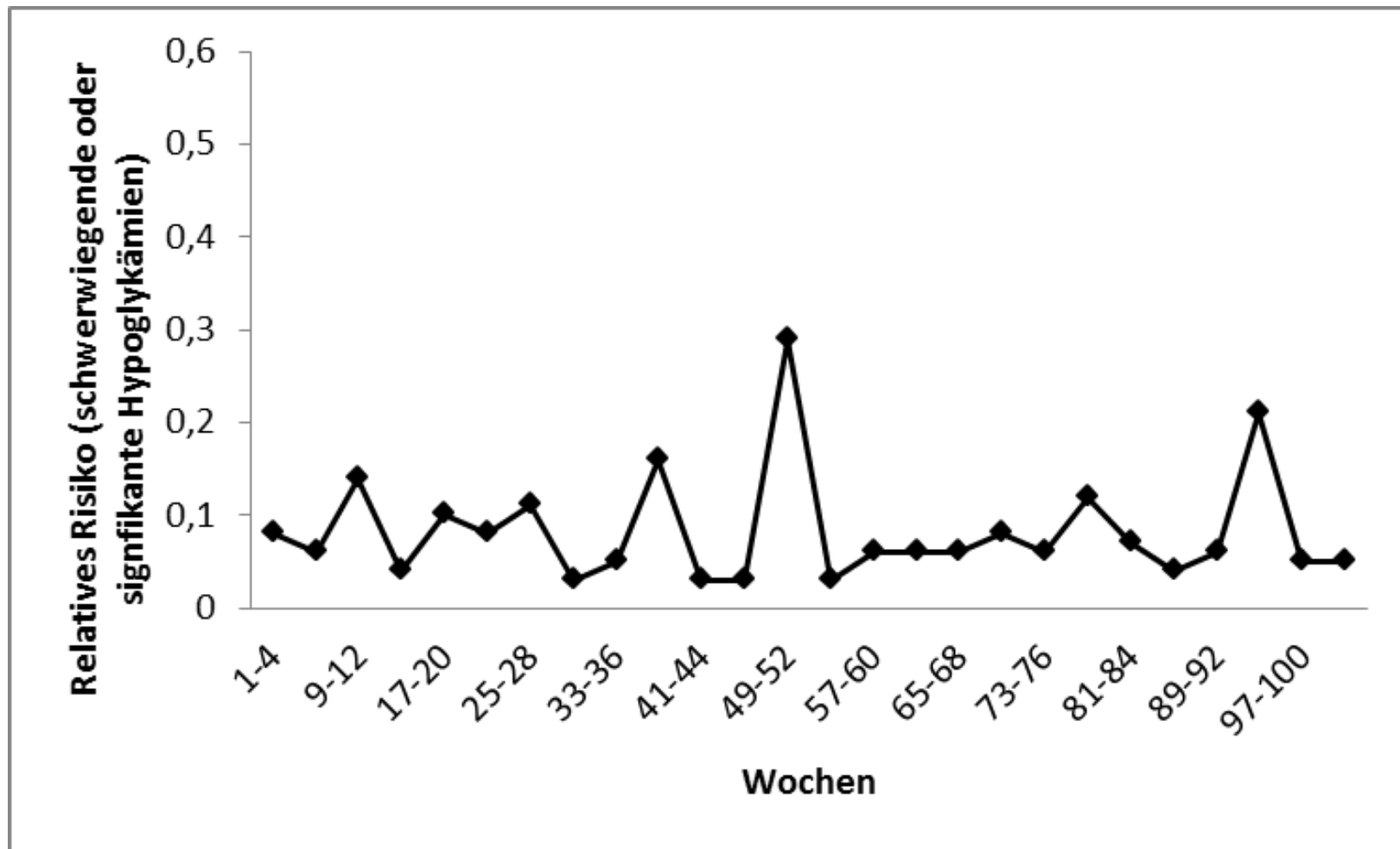
|   | Vildagliptin + Metformin |   | Glimepirid + Metformin |   | Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin |
|---|--------------------------|---|------------------------|---|---|
| Endpunkt  | N                        | Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE) | N                      | Mittlere Änderung des Körpergewichts (SE) | Differenz (SE) [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>        |
| Körpergewicht (ITT Population)  |                          |   |                        |   |   |
| Körpergewicht   | 1539                     | -0,26 (0,11)                              | 1520                   | 1,19 (0,11)                               | -1,45 (0,15) [-1,74; -1,16] < 0,001                 |
| Hypoglykämien (ITT Population)  |                          |   |                        |   |   |
|   | N                        | Patienten mit Ereignissen n (%)           | N                      | Patienten mit Ereignissen n (%)           | RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>                    |
| Bestätigte Hypoglykämie Grad 1 <sup>c</sup>   | 1539                     | 34 (2,2)                                  | 1520                   | 266 (17,5)                                | 0,13 [0,09; 0,18] < 0,001                           |
| Bestätigte Hypoglykämie Grad 2 <sup>d</sup>   | 1539                     | 1 (0,1)                                   | 1520                   | 8 (0,5)                                   | 0,12 [0,02; 0,99] = 0,045                           |
| schwerwiegende oder signifikante Hypoglykämie <sup>e</sup>  | 1539                     | 31 (2,0)                                  | 1520                   | 257 (16,9)                                | 0,12 [0,08; 0,17] < 0,001                           |
| Unerwünschte Ereignisse (Sicherheitspopulation)   |                          |   |                        |   |   |
| UEs gesamt  | 1553                     | 1291 (83,1)                               | 1546                   | 1335 (86,4)                               | 0,96 [0,93; 0,99] = 0,01                            |
| Abbrüche aufgrund von UE  | 1553                     | 130 (8,4)                                 | 1546                   | 166 (10,7)                                | 0,78 [0,63; 0,97] = 0,03                            |
| <p>a: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und Gewicht zur Baseline und gepooltem Zentrum als Kovariaten)</p> <p>b: RR, 95%-KI und p-Wert wurden nach Cochran-Mantel-Haenszel berechnet</p> <p>c: Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert &lt; 3,1 mmol/l, bei denen der Patient in der Lage ist sich selbst zu behandeln falls nötig.</p> <p>d: Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert &lt; 3,1 mmol/l, bei denen der Patient nicht in der Lage ist sich selbst zu behandeln und Fremdhilfe oder Hospitalisierung benötigt.</p> <p>e: schwerwiegende Hypoglykämien sind Grad 2 und vermutete Grad 2 Hypoglykämien, signifikante Hypoglykämien sind Hypoglykämien, die die ICH-E3 Anforderungen an ein signifikantes unerwünschtes Ereignis erfüllen (Laborwerte außerhalb der Norm, hier Plasmaglukose; nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, hier Grad 1 Hypoglykämien, die zur Anpassung der Dosierung des Studienmedikamentes oder Abbruch der Studienbehandlung führten oder medikamentöse bzw. nicht-medikamentöse Behandlung erforderten)</p> <p>n.b.: nicht bestimmbar;</p> |                          |   |                        |   |   |

**Tabelle 5 Plasmaglukose-Werte bei Titration**

| Endpunkt                      | Vildagliptin + Metformin |  | Glimepirid + Metformin |  |
|-------------------------------|--------------------------|--|------------------------|--|
|                               | N                        | Mittlerer Nüchtern-Plasmaglukose-Wert (SD) in mmol/l | N                      | Mittlerer Nüchtern-Plasmaglukose-Wert (SD) in mmol/l |
| Titrationsschritt 2 mg → 4 mg |                          |  |                        |  |
|                               | 406                      | 8,19 (1,84)  | 407                    | 8,28 (1,68)  |
| Titrationsschritt 4 mg → 6 mg |                          |  |                        |  |
|                               | 1031                     | 8,57 (2,05)  | 821                    | 8,52 (2,04)  |
| Titrationsschritt 4 mg → 2 mg |                          |  |                        |  |
|                               | 14                       | 7,20 (1,05)  | 60                     | 7,18 (1,39)  |
| Titrationsschritt 6 mg → 4 mg |                          |  |                        |  |
|                               | 24                       | 7,76 (1,27)  | 61                     | 7,02 (1,46)  |



Abbildung 1 Relatives Risiko für schwerwiegende oder signifikante Hypoglykämien im Studienverlauf



**Zusatzauswertungen  
zur Studie CLAF237A2308**

Patienten mit Hypoglykämien pro Zeitintervall

| Week    | Vildagliptin |          | Glimepirid |           | Relatives Risiko <sup>a</sup> | 95% KI <sup>b</sup> | p-Wert <sup>c</sup> |
|---------|--------------|----------|------------|-----------|-------------------------------|---------------------|---------------------|
|         | N            | n (%)    | N          | n (%)     |                               |                     |                     |
| 1-4     | 1539         | 3 (0,19) | 1520       | 39 (2,57) | 0,08                          | [0,02: 0,25]        | <0,001              |
| 5-8     | 1519         | 3 (0,20) | 1457       | 52 (3,57) | 0,06                          | [0,02: 0,18]        | <0,001              |
| 9-12    | 1496         | 7 (0,47) | 1423       | 47 (3,30) | 0,14                          | [0,06: 0,31]        | <0,001              |
| 13-16   | 1462         | 2 (0,14) | 1388       | 49 (3,53) | 0,04                          | [0,01: 0,16]        | <0,001              |
| 17-20   | 1438         | 3 (0,21) | 1359       | 28 (2,06) | 0,10                          | [0,03: 0,33]        | <0,001              |
| 21-24   | 1418         | 2 (0,14) | 1340       | 24 (1,79) | 0,08                          | [0,02: 0,33]        | <0,001              |
| 25-28   | 1403         | 2 (0,14) | 1332       | 18 (1,35) | 0,11                          | [0,02: 0,45]        | <0,01               |
| 29-32   | 1380         | 1 (0,07) | 1311       | 32 (2,44) | 0,03                          | [0,00: 0,22]        | <0,001              |
| 33-36   | 1376         | 1 (0,07) | 1297       | 19 (1,46) | 0,05                          | [0,01: 0,37]        | <0,01               |
| 37-40   | 1364         | 4 (0,29) | 1286       | 23 (1,79) | 0,16                          | [0,06: 0,47]        | <0,001              |
| 41-44   | 1350         | 0 (0,00) | 1278       | 16 (1,29) | 0,03                          | [0,00: 0,48]        | 0,013               |
| 45-48   | 1338         | 0 (0,00) | 1267       | 17 (1,38) | 0,03                          | [0,00: 0,45]        | 0,012               |
| 49-52   | 1331         | 4 (0,30) | 1260       | 13 (1,03) | 0,29                          | [0,10: 0,89]        | 0,031               |
| 53-56   | 1319         | 0 (0,00) | 1246       | 16 (1,32) | 0,03                          | [0,00: 0,48]        | 0,013               |
| 57-60   | 1293         | 1 (0,08) | 1231       | 16 (1,30) | 0,06                          | [0,01: 0,45]        | <0,01               |
| 61-64   | 1284         | 1 (0,08) | 1220       | 15 (1,23) | 0,06                          | [0,01: 0,48]        | <0,01               |
| 65-68   | 1276         | 1 (0,08) | 1211       | 16 (1,32) | 0,06                          | [0,01: 0,45]        | <0,01               |
| 69-72   | 1257         | 1 (0,08) | 1187       | 12 (1,01) | 0,08                          | [0,01: 0,60]        | 0,015               |
| 73-76   | 1250         | 0 (0,00) | 1177       | 8 (0,72)  | 0,06                          | [0,00: 0,96]        | 0,047               |
| 77-80   | 1244         | 1 (0,08) | 1170       | 8 (0,68)  | 0,12                          | [0,01: 0,94]        | 0,043               |
| 81-84   | 1226         | 1 (0,08) | 1154       | 13 (1,13) | 0,07                          | [0,01: 0,55]        | 0,011               |
| 85-88   | 1210         | 0 (0,00) | 1142       | 10 (0,92) | 0,04                          | [0,00: 0,77]        | 0,032               |
| 89-92   | 1200         | 0 (0,00) | 1137       | 7 (0,66)  | 0,06                          | [0,00: 1,10]        | 0,059               |
| 93-96   | 1187         | 2 (0,17) | 1123       | 9 (0,80)  | 0,21                          | [0,05: 0,97]        | 0,046               |
| 97-100  | 1177         | 0 (0,00) | 1114       | 10 (0,94) | 0,05                          | [0,00: 0,77]        | 0,032               |
| 101-104 | 1164         | 0 (0,00) | 1105       | 9 (0,86)  | 0,05                          | [0,00: 0,86]        | 0,039               |

N ... Anzahl der Patienten, die zu Beginn des angegebenen Zeitintervalls noch in der Studie waren, d.h. die Behandlung nicht abgebrochen hatten

n (%) ... Anzahl/Anteil der Patienten mit schweren oder signifikanten hypoglykämischen Ereignissen<sup>1</sup> innerhalb des angegebenen Zeitraums

<sup>a</sup> ... Ein Relatives Risiko < 1 beschreibt einen Effekt zugunsten von Vildagliptin. Beim Auftreten von Nullzellen wurde zur Berechnung des Relativen Risikos ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.

<sup>b</sup> ... Schätzungen basieren auf der Normalapproximation; ein p-Wert kleiner 0,05 beschreibt ein statistisch signifikantes Ereignis zugunsten von Vildagliptin.

<sup>1</sup> Significant hypoglycemic events are grade 1 events that led to change of study drug, to discontinuation of study drug or to additional concomitant medication or non-drug therapy.

**Zusatzauswertungen  
zur Studie CLAF237A2308**

**Mittelwert (+SD) der FPG (mmol/l) bei Titration**

**FPG (mmol/l) bei Titration 2mg -> 4mg**

Treatment=Glimpirid + Metformin

| N   | Mean      | Std.Dev   |
|-----|-----------|-----------|
| 407 | 8.2828010 | 1.6847473 |

Treatment=Vildagliptin 50mg bid + Metformin

| N   | Mean      | Std.Dev   |
|-----|-----------|-----------|
| 406 | 8.1903941 | 1.8427251 |

**FPG (mmol/l) bei Titration 4mg -> 6mg**

Treatment=Glimpirid + Metformin

| N   | Mean      | Std.Dev   |
|-----|-----------|-----------|
| 821 | 8.5246041 | 2.0393516 |

Treatment=Vildagliptin 50mg bid + Metformin

| N    | Mean      | Std.Dev   |
|------|-----------|-----------|
| 1031 | 8.5709990 | 2.0455215 |

FPG (mmol/l) bei Titration 4mg -> 2mg

Treatment=Glimepirid + Metformin

| N  | Mean      | Std Dev   |
|----|-----------|-----------|
| 60 | 7.1766667 | 1.3915443 |

Treatment=Vildagliptin 50mg bid + Metformin

| N  | Mean      | Std Dev   |
|----|-----------|-----------|
| 14 | 7.2000000 | 1.0539304 |

FPG (mmol/l) bei Titration 6mg -> 4mg

Treatment=Glimepirid + Metformin

| N  | Mean      | Std Dev   |
|----|-----------|-----------|
| 61 | 7.0163934 | 1.4554702 |

Treatment=Vildagliptin 50mg bid + Metformin

| N  | Mean      | Std Dev   |
|----|-----------|-----------|
| 24 | 7.7583333 | 1.2696856 |

**Weitere Unterlagen zu Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin  
– Zusatzauswertungen zu Studie LAF237A2308**

**Inhaltsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabellenverzeichnis.....  | 2            |
| Abbildungsverzeichnis.....  | 3            |
| 1. Hypoglykämierisiko unter Vildagliptin und Metformin im Vergleich zu Glimepirid und Metformin in Abhängigkeit des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes ..... | 4            |
| 2. Gesamtpopulation (Auszug aus den Dossiers zu Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin). .....   | 8            |
| 3. Subpopulation „Patienten mit einer konstanten Glimepirid-Dosis von 2 mg.....   | 10           |
| 4. Subpopulation „Patienten mit einem Baseline-HbA1c $\geq 7\%$ .....   | 12           |
| 5. Subpopulation „Patienten mit einer Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag.. .....   | 14           |
| 6. Subpopulation „Patienten mit Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag und einem Baseline-HbA1c $\geq 7\%$ “ .....                               | 16           |
| 7. Mittlere Glimepirid-Dosis in der Studie LAF237A2308 .....  | 18           |
| 8. Referenzen.....  | 19           |

## **Tabellenverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Relatives Risiko für das Auftreten einer bestätigten Hypoglykämie (Grad 1 und Grad 2) unter Glimperid + Metformin im Vergleich zu Vildagliptin + Metformin nach HbA1c und Alter. .... | 6  |
| Tabelle 2: Risiko für das Auftreten einer bestätigten Hypoglykämie (Grad 1 und Grad 2) (unadjustierte Analyse und adjustiert für den zuletzt gemessenen HbA1c).....                              | 7  |
| Tabelle 3: Mittlere Dosis pro Patient zu bestimmten Visiten (aus Anhang 4-II des Dossiers Vildagliptin).....   | 18 |
| Tabelle 4: Mittlere Glimperid-Dosis pro Patient (ohne Berücksichtigung, wie lange der Patient die jeweilige Dosis erhielt).....  | 18 |
| Tabelle 5: Verteilung der mittleren Dosis pro Patient (ohne Berücksichtigung, wie lange der Patient die jeweilige Dosis erhielt).....  | 19 |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Risiko für das Auftreten einer bestätigten Hypoglykämie (Grad 1 und Grad 2) zu Woche 18 als Funktion des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes, getrennt nach Alter und Behandlungsgruppe (Kurven für die Alterskategorien überlappen) .....   | 5  |
| Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF) .....   | 8  |
| Abbildung 3: Anzahl aller hypoglykämischen Ereignisse, die als schwerwiegendes Ereignis oder anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden (Studie LAF237A2308) .....   | 9  |
| Abbildung 4: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF) – Subpopulation „Patienten mit einer konstanten Glimperid-Dosis von 2 mg“ .....   | 10 |
| Abbildung 5: Anzahl aller hypoglykämischen Ereignisse, die als schwerwiegendes Ereignis oder anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden (Studie LAF237A2308) – Subpopulation „Patienten mit einer konstanten Glimperid-Dosis von 2 mg“ .....   | 11 |
| Abbildung 6: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF) – Subpopulation „Patienten mit einem Baseline-HbA1c $\geq 7\%$ “ .....  | 12 |
| Abbildung 7: Anzahl aller hypoglykämischen Ereignisse, die als schwerwiegendes Ereignis oder anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden (Studie LAF237A2308) – Subpopulation „Patienten mit einem Baseline-HbA1c $\geq 7\%$ “ .....  | 13 |
| Abbildung 8: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF) – Subpopulation „Patienten mit Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag“ .....   | 14 |
| Abbildung 9: Anzahl aller hypoglykämischen Ereignisse, die als schwerwiegendes Ereignis oder anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden (Studie LAF237A2308) – Subpopulation „Patienten mit einer Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag“ .....                                       | 15 |
| Abbildung 10: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF) – Subpopulation „Patienten mit Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag und einem Baseline-HbA1c $\geq 7\%$ “ .....   | 16 |
| Abbildung 11: Anzahl aller hypoglykämischen Ereignisse, die als schwerwiegendes Ereignis oder anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden (Studie LAF237A2308) – Subpopulation „Patienten mit einer Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag und einem Baseline-HbA1c $\geq 7\%$ “ ..... | 17 |

## **1. Hypoglykämierisiko unter Vildagliptin und Metformin im Vergleich zu Glimepirid und Metformin in Abhängigkeit des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes**

In der Anhörung zu Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin wurden seitens Novartis neue Analysen vorgestellt. Novartis wurde gebeten, diese Daten nachzureichen. Es handelt sich um eine Analyse, die bei der Ermittlung des Risikos für das Auftreten von Hypoglykämien den zuletzt gemessenen HbA1c-Wert berücksichtigt. Damit kann gezeigt werden, dass der signifikante Vorteil von Vildagliptin + Metformin im Hinblick auf das Hypoglykämierisiko nicht auf einen Unterschied in der HbA1c-Senkung zurückzuführen ist. Diese HbA1c-adjustierte Analyse wird in den folgenden Seiten dargestellt:

### **Ziel der Analyse:**

Es soll das Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie nach Adjustierung für den zuletzt gemessenen HbA1c-Wert betrachtet werden.

### **Methode:**

Die angewendete Methode des "discrete event time modeling" kann zur Analyse von Ereignissen, die sich mehrfach wiederholen können, herangezogen werden. Beschrieben wurde diese Methode von Willet und Singer (1995).

In der vorliegenden Analyse wird das Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie patientenindividuell betrachtet. Die Betrachtung erfolgt dabei episodeweise, wobei sich eine Episode über die Zeit zwischen zwei Hypoglykämien definiert.

Folgende Kovariaten wurden im Modell berücksichtigt: Behandlung, Alter, Geschlecht und der vor dem hypoglykämischen Ereignis zuletzt gemessene HbA1c. Letztere Kovariate gilt dabei nur für den adjustierten Vergleich. Dem im Folgenden als „unadjustiert“ beschriebenen Vergleich ist ein Modell basierend auf den Variablen Behandlung, Alter, Geschlecht zugrunde gelegt.

Weitere Details können aus der in Krobot et al. (2012) beschriebenen Analyse, die Teil des Sitagliptin-Dossiers war, entnommen werden. Die vorliegende Analyse orientiert sich vornehmlich an dieser Publikation und basiert auf Daten der Studie LAF237A2308.

### **Ergebnisse:**

Abbildung 1 zeigt das Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie zu Woche 18 in Abhängigkeit des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes. Der Zeitpunkt zu Woche 18 wurde analog der Auswertung bei Krobot et al., (2012) gewählt. Die Titrationsphase ist zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen. Die Skalierung wurde analog der Abbildungen in Krobot et al. (2012) gewählt und bildet so auch minimale HbA1c-abhängige Unterschiede in den Risiken im jeweiligen Behandlungsarm ab. Das Risiko unter Vildagliptin ist nur geringfügig abhängig vom vorliegenden HbA1c-Wert. Unabhängig vom vorliegenden HbA1c-Wert ist das Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie unter Glimepirid + Metformin signifikant um ein 12-Faches gegenüber Vildagliptin + Metformin erhöht. Das relative Risiko beträgt dabei konstant über



verschiedene HbA1c-Werte 12 (s. Tabelle 1). Die abgebildeten HbA1c-abhängigen Unterschiede im Risiko unter Glimperid + Metformin sind somit so geringfügig, dass sie sich nicht in einem unterschiedlichen relativen Risiko niederschlagen. In den beiden Behandlungsgruppen überlappt der Kurvenverlauf der beiden Altersgruppen (<65 Jahre;  $\geq$  65 Jahre) jeweils. Ein Alterseffekt liegt demnach nicht vor.

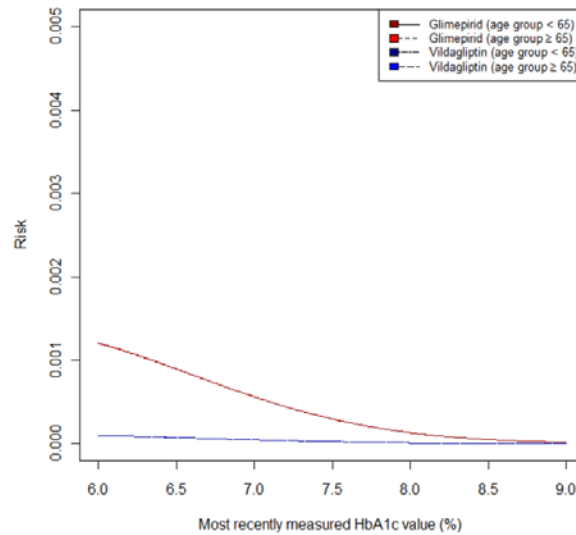


Abbildung 1: Risiko für das Auftreten einer bestätigten Hypoglykämie (Grad 1 und Grad 2) zu Woche 18 als Funktion des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes, getrennt nach Alter und Behandlungsgruppe (Kurven für die Alterskategorien überlappen)

Tabelle 1: Relatives Risiko für das Auftreten einer bestätigten Hypoglykämie (Grad 1 und Grad 2) unter Glimепirid + Metformin im Vergleich zu Vildagliptin + Metformin nach HbA1c und Alter.

| Zuletzt gemessener HbA1c (%) | Alter <65 |                      | Alter ≥65 |                      |
|------------------------------|-----------|----------------------|-----------|----------------------|
|                              | RR        | 95 %-KI <sup>a</sup> | RR        | 95 %-KI <sup>a</sup> |
| 6                            | 12.18     | [6.83, 21.64]        | 12.18     | [6.83, 21.64]        |
| 6.5                          | 12.19     | [6.84, 21.67]        | 12.19     | [6.84, 21.67]        |
| 7                            | 12.21     | [6.84, 21.69]        | 12.21     | [6.84, 21.70]        |
| 7.5                          | 12.22     | [6.85, 21.71]        | 12.22     | [6.85, 21.72]        |
| 8                            | 12.22     | [6.85, 21.73]        | 12.22     | [6.85, 21.73]        |
| 8.5                          | 12.23     | [6.85, 21.73]        | 12.23     | [6.85, 21.73]        |
| 9                            | 12.23     | [6.85, 21.74]        | 12.23     | [6.85, 21.74]        |

a: 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einer Simulation nach Mandel (2013)

Ziel der vorliegenden Analyse war es, das Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie nach Adjustierung für den zuletzt gemessenen HbA1c-Wert zu betrachten. Das Risiko ist unter Vildagliptin + Metformin auch nach Adjustierung für den zuletzt gemessenen HbA1c um 92 % signifikant niedriger als unter Glimепirid + Metformin und damit in Ausmaß und Richtung nahezu identisch mit dem beobachteten Effekt bei geringfügiger, klinisch nicht-relevant unterschiedlicher HbA1c-Senkung in den Vergleichsarmen (Tabelle 2). Der signifikante Vorteil von Vildagliptin ist demnach unabhängig vom tatsächlich vorliegenden HbA1c-Wert.

Weiterhin bezeichnete das IQWiG das in der Studie LAF237A2308 vorgegebene Titrationsschema als „straffer“ als empfohlen. Dass das gewählte Titrationsschema jedoch keinen Einfluss auf das Ergebnis hat, zeigt eine Analyse ausschließlich basierend auf Patienten, die keine Steigerung der Glimепirid-Dosis erfahren haben, also nicht titriert wurden. Hier liegt das Risiko für das Auftreten einer bestätigten Hypoglykämie unter Vildagliptin + Metformin auch nach Adjustierung für den zuletzt gemessenen HbA1c um 95 % signifikant niedriger als unter Glimепirid + Metformin (Tabelle 2).

Tabelle 2: Risiko für das Auftreten einer bestätigten Hypoglykämie (Grad 1 und Grad 2)  
(unadjustierte Analyse und adjustiert für den zuletzt gemessenen HbA1c)

|   | Vildagliptin<br>+ Metformin | Glimepirid<br>+Metformin |   |                 |              |          |
|---|-----------------------------|--------------------------|---|-----------------|--------------|----------|
|   | n (%)                       | n (%)                    |   | Hazard<br>Ratio | 95 %-KI      | p-Wert   |
| <b>Gesamtpopulation</b>                               |                             |                          |   |                 |              |          |
| Unadjustiert  | 1562 (100)                  | 1556 (100)               | <p>Vildagliptin besser als Glimepirid</p> | 0,07            | [0,04; 0,13] | < 0,0001 |
| Adjustiert  | 1562 (100)                  | 1556 (100)               |   | 0,08            | [0,05; 0,15] | < 0,0001 |
| <b>Patienten mit konstanter Glimepirid-Dosis 2 mg</b> |                             |                          |   |                 |              |          |
| Unadjustiert  | 1562 (100)                  | 444 (29)                 | <p>Vildagliptin besser als Glimepirid</p> | 0,04            | [0,02; 0,08] | < 0,0001 |
| Adjustiert  | 1562 (100)                  | 444 (29)                 |   | 0,05            | [0,03; 0,10] | < 0,0001 |

## 2. Gesamtpopulation (Auszug aus den Dossiers zu Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin)

Die folgenden Daten waren bereits Teil des Dossiers und sind hier zur besseren Vergleichbarkeit den im Weiteren nachgereichten Daten zu verschiedenen Subpopulationen voran gestellt. Dargestellt werden jeweils der HbA1c-Wert sowie die Hypoglykämien höheren Schweregrades im zeitlichen Verlauf.

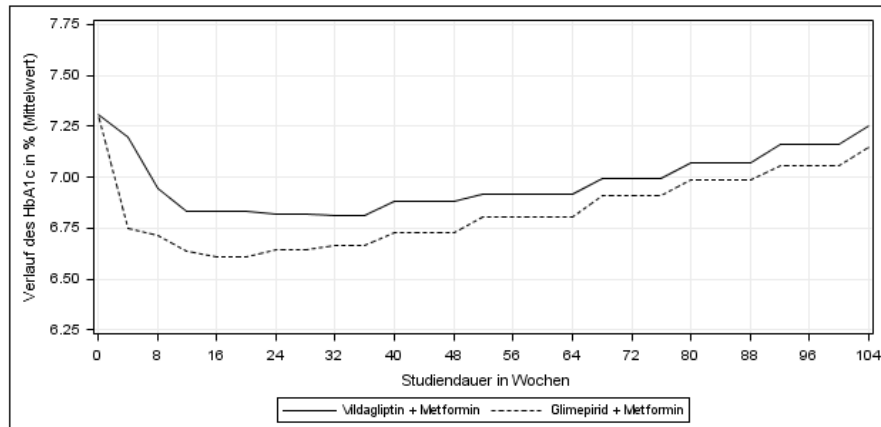


Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF)

Das Titrationsschema führt in der Anfangsphase zu einer etwas stärkeren Absenkung des HbA1c-Wertes unter Glimepirid + Metformin im Vergleich zu Vildagliptin + Metformin. Der minimale HbA1c-Wert unter Glimepirid wird etwa zu Woche 16 erreicht. Der Unterschied in der HbA1c-Senkung liegt dabei bei rund 0,2 % und damit unter der von der EMA definierten Grenze für die klinische Relevanz (EMA, 2012). Der blutzuckersenkende Effekt kann zwischen den Behandlungsarmen als vergleichbar angesehen werden. Die HbA1c-Verläufe und Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert gleichen sich zudem zwischen beiden Behandlungsgruppen im weiteren Verlauf der Studie auf eine Differenz von 0,1 %.

Die Senkung des HbA1c war zu Beginn ausgeprägter als zum Ende der Studie. Dies entspricht der Progression der Erkrankung mit über die Zeit ansteigenden HbA1c-Werten.

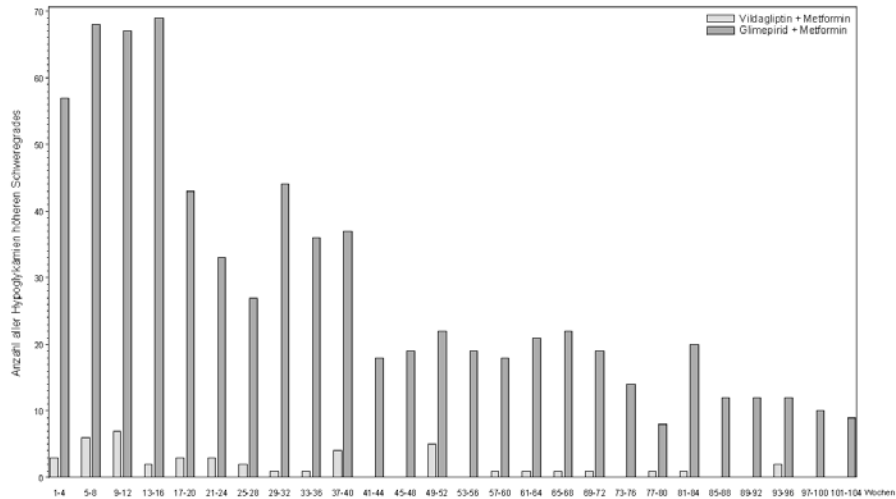


Abbildung 3: Anzahl aller hypoglykämischen Ereignisse, die als schwerwiegendes Ereignis oder anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden (Studie LAF237A2308)

Die Anzahl schwerwiegender und signifikanter Hypoglykämien ist zwar während der Titrationsphase höher als im weiteren Verlauf der Studie. Aber auch über den weiteren Studienverlauf zeigt sich unter Vildagliptin + Metformin eine geringere Anzahl schwerwiegender und signifikanter Hypoglykämien als unter Glimperid + Metformin. Die insgesamt niedrigere Zahl an Hypoglykämien im späteren Verlauf ist auch durch Studienabbrüche bedingt (Abbruchrate unter Vildagliptin + Metformin 36,4 %; unter Glimperid + Metformin 38,8 %).

### 3. Subpopulation „Patienten mit einer konstanten Glimpepirid-Dosis von 2 mg“

Das IQWiG bezeichnete das in der Studie LAF237A2308 vorgegebene Titrationsschema als „straffer“ als empfohlen. Dass das gewählte Titrationsschema jedoch keinen Einfluss auf das Ergebnis hat, zeigt eine Analyse ausschließlich basierend auf Patienten, die keine Steigerung der Glimpepirid-Dosis erfahren haben, also nicht titriert wurden. Daten zu dieser Subpopulation wurden bereits mit dem Dossier und der Stellungnahme eingereicht. Über die Studienlaufzeit zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei den Hypoglykämien (s. Tabelle 2 unten bzw. Anlage A der Stellungnahme). In der Anhörung wurden grafische Darstellungen des HbA1c-Verlaufes und der Verteilung der Hypoglykämien über die Zeit nachgefordert und sind im Folgenden dargestellt.

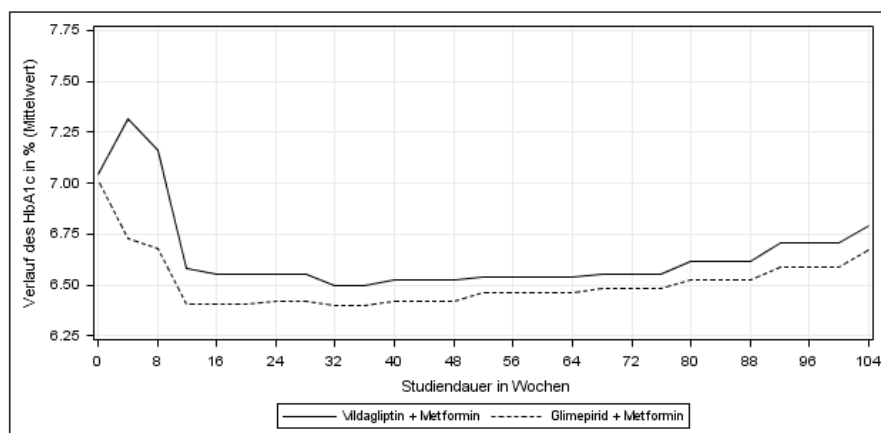


Abbildung 4: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF) – Subpopulation „Patienten mit einer konstanten Glimpepirid-Dosis von 2 mg“

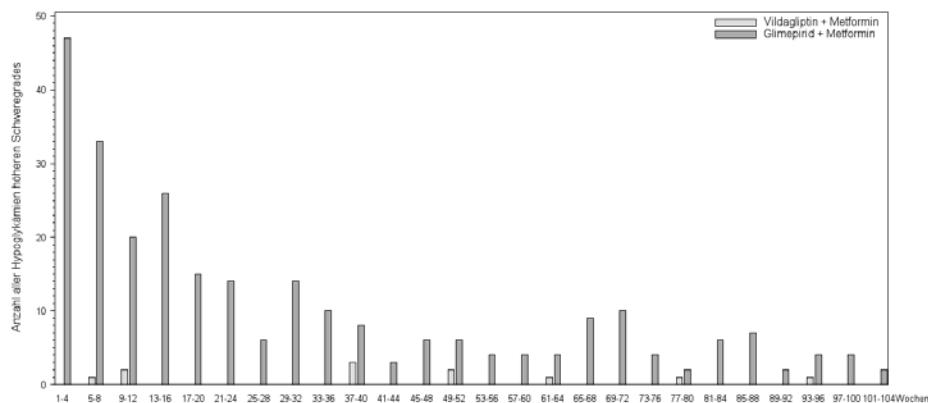


Abbildung 5: Anzahl aller hypoglykämischen Ereignisse, die als schwerwiegendes Ereignis oder anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden (Studie LAF237A2308) – Subpopulation „Patienten mit einer konstanten Glimperid-Dosis von 2 mg“

Sowohl der Verlauf des HbA1c als auch die Verteilung der Hypoglykämien höheren Schweregrades über den Studienverlauf sind in der hier dargestellten Subpopulation der Patienten mit einer konstanten Glimperid-Dosis von 2 mg konsistent mit der Gesamtpopulation. Dies zeigt, dass der Vorteil von Vildagliptin + Metformin gegenüber Glimperid + Metformin substanzspezifisch ist und nicht auf Titrationseffekte zurückzuführen ist. Die insgesamt niedrigere Zahl an Hypoglykämien im späteren Verlauf ist auch durch Studienabbrüche bedingt (Abbruchrate unter Vildagliptin + Metformin 36,4 %; unter Glimperid + Metformin 38,8 % in der Gesamtpopulation).

#### 4. Subpopulation „Patienten mit einem Baseline-HbA1c $\geq 7\%$ “

Das IQWiG führt auf Seite 19 des Bewertungsberichts an: „Bei 50% der Patienten lag der HbA1c-Wert  $\leq 7,2\%$ . Für einen relevanten Teil der Patienten kann daher nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte. Insbesondere bei diesen Patienten war die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden.“ Wie in der Stellungnahme dargelegt ist dies aus Sicht der Novartis Pharma GmbH nicht korrekt. Um die Kritik des IQWiG zu widerlegen, haben wir uns dennoch entschieden, auch für die Patientenpopulation mit einem HbA1c  $\geq 7,0\%$  in der Studie LAF237A2308 entsprechende Analysen durchzuführen, die auch der Stellungnahme beigefügt waren (s. Tabelle 1 unten bzw. in der Anlage D der Stellungnahme). Es ist anzumerken, dass die Grenze HbA1c  $\geq 7,0\%$  sehr konservativ gewählt ist und den Nutzen von Vildagliptin unterschätzt, da diskutabel ist, welcher Wert „nahe 6,5%“ den genauen Grenzwert darstellt. Da das IQWiG sich im Rahmen der Bewertung von Lixisenatid auf konkret diesen Wert bezog, wurde er für die Analysen ebenfalls angesetzt, auch wenn das IQWiG später in der Bewertung von Vildagliptin sogar den noch höheren Wert von 7,2% als zu niedrig bezeichnet. Die Studienergebnisse mit Vildagliptin zeigen, dass auch in der Population mit einem HbA1c  $\geq 7,0\%$  ein statistisch signifikanter Zusatznutzen für die Endpunkte „Körpergewicht“, „unerwünschte Ereignisse“ und „Hypoglykämien“ belegt werden kann. Für diese Subpopulation wurden ebenfalls die HbA1c Verläufe sowie die Hypoglykämien im zeitlichen Verlauf nachgefordert.

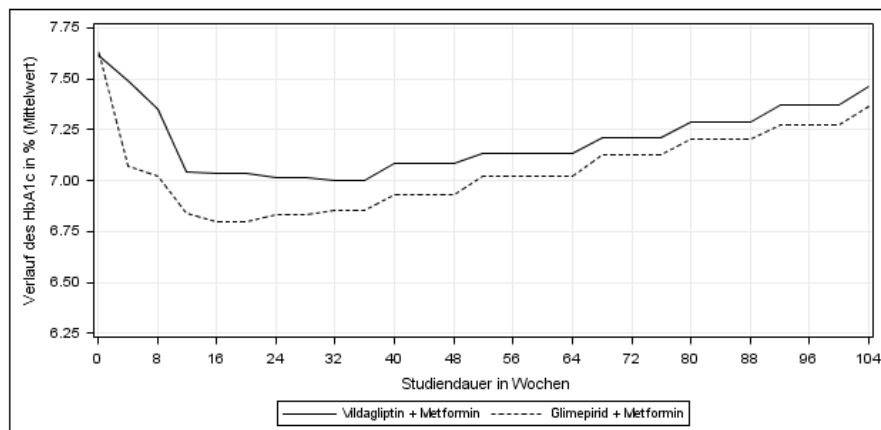


Abbildung 6: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF) – Subpopulation „Patienten mit einem Baseline-HbA1c  $\geq 7\%$ “



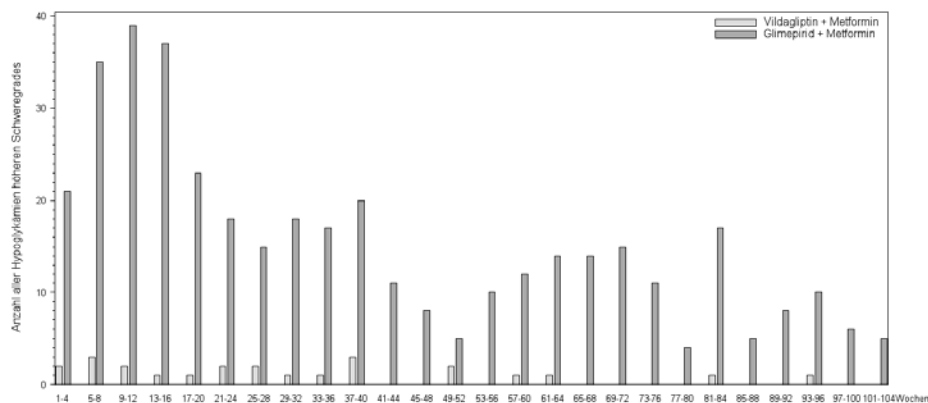


Abbildung 7: Anzahl aller hypoglykämischen Ereignisse, die als schwerwiegendes Ereignis oder anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden (Studie LAF237A2308) – Subpopulation „Patienten mit einem Baseline-HbA1c  $\geq 7\%$ “

Sowohl der Verlauf des HbA1c als auch die Verteilung der Hypoglykämien höheren Schweregrades über den Studienverlauf sind in der hier dargestellten Subpopulation der Patienten mit einem Baseline-HbA1c  $\geq 7\%$  konsistent mit der Gesamtpopulation. Dies bestätigt den Zusatznutzen von Vildagliptin + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin auch für Patienten mit höherem HbA1c. Die insgesamt niedrigere Zahl an Hypoglykämien im späteren Verlauf ist auch durch Studienabbrüche bedingt (Abbruchrate unter Vildagliptin + Metformin 36,4 %; unter Glimepirid + Metformin 38,8 % in der Gesamtpopulation).

### 5. Subpopulation „Patienten mit einer Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag“

Das IQWiG fordert auf Seite 5 des Bewertungsberichtes für Vildagliptin/Metformin, die Patientenpopulation der Studie LAF237A2308 für die Bewertung für die Fixkombination von Vildagliptin und Metformin auf Patienten mit einer Metformin-Dosis von mindestens 1700 mg zu beschränken. Entsprechende Analysen wurden der Stellungnahme beigefügt (s. Tabelle 7 unten bzw. Anlage D der Stellungnahme). Diese bestätigen, dass für die Endpunkte „Körpergewicht“, „unerwünschte Ereignisse“ und „Hypoglykämien“ ein Zusatznutzen gegenüber der Kombination aus Metformin plus Sulfonylharnstoff belegt werden kann. In der Anhörung wurden Darstellungen der HbA1c-Werte und der Hypoglykämien im zeitlichen Verlauf nachgefordert.

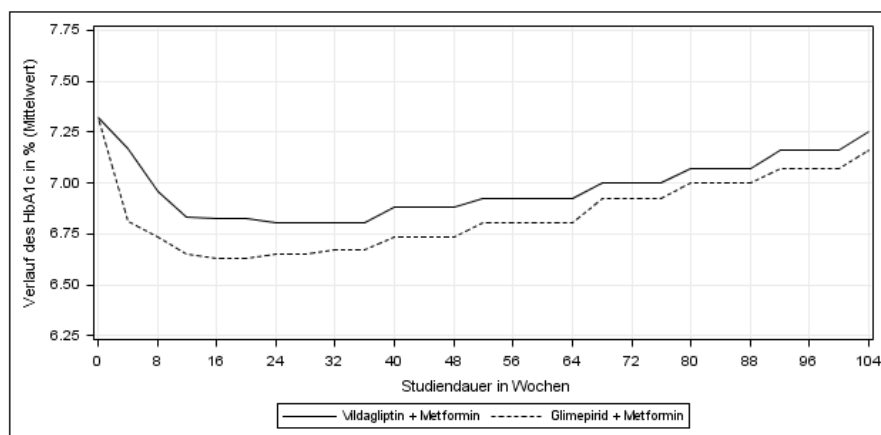


Abbildung 8: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF) – Subpopulation „Patienten mit Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag“

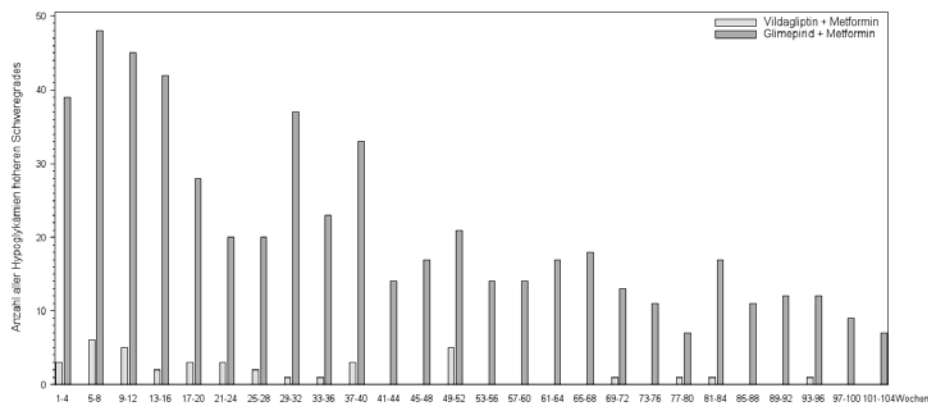


Abbildung 9: Anzahl aller hypoglykämischen Ereignisse, die als schwerwiegendes Ereignis oder anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden (Studie LAF237A2308) – Subpopulation „Patienten mit einer Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag“

Sowohl der Verlauf des HbA1c als auch die Verteilung der Hypoglykämien höheren Schweregrades über den Studienverlauf sind in der hier dargestellten Subpopulation der Patienten mit einer Metformin-Dosis von 1700 mg bis 3000 mg konsistent mit der Gesamtpopulation. Dies bestätigt den Zusatznutzen von Vildagliptin + Metformin gegenüber Glimperid + Metformin auch für die Fixkombination aus Vildagliptin und Metformin. Die insgesamt niedrigere Zahl an Hypoglykämien im späteren Verlauf ist auch durch Studienabbrüche bedingt (Abbruchrate unter Vildagliptin + Metformin 36,4 %; unter Glimperid + Metformin 38,8 % in der Gesamtpopulation).

## 6. Subpopulation „Patienten mit Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag und einem Baseline-HbA1c $\geq 7\%$ “

Analog zur Auswertung der Patienten mit einem Baseline HbA1c-Wert von  $\geq 7\%$  in der Gesamtpopulation wurde eine entsprechende Auswertung auch in der Subpopulation der Patienten mit einer Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag durchgeführt. Die Daten waren der Stellungnahme beigefügt (s. Tabelle 1 unten bzw. Anlage E der Stellungnahme). Auch bei diesen sind die Studienergebnisse mit Vildagliptin robust, so dass auch in dieser Population ein statistisch signifikanter Zusatznutzen für die Endpunkte „Körpergewicht“ und „Hypoglykämien“ belegt werden kann. Die HbA1c-Verläufe sowie die Hypoglykämien im zeitlichen Verlauf wurden in der Anhörung nachgefordert.

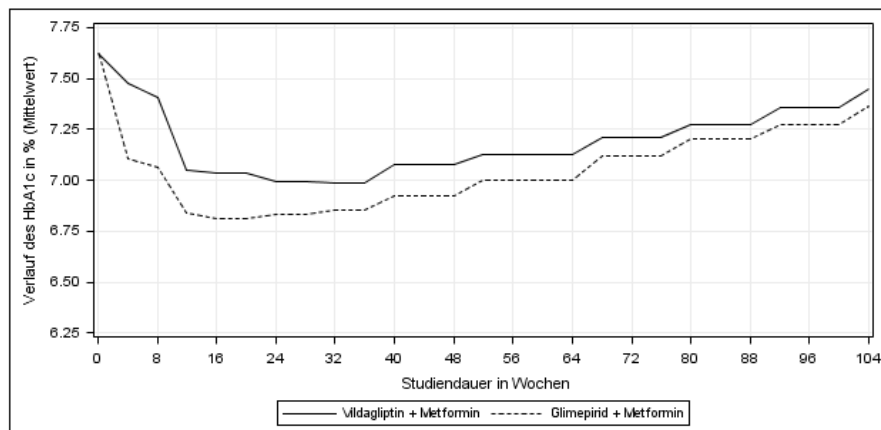


Abbildung 10: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) über die Dauer der Studie 2308 (ITT, LOCF) – Subpopulation „Patienten mit Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag und einem Baseline-HbA1c  $\geq 7\%$ “

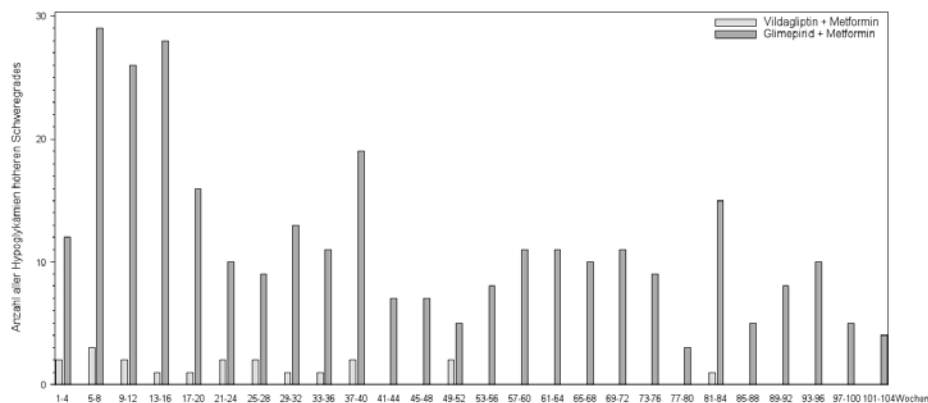


Abbildung 11: Anzahl aller hypoglykämischen Ereignisse, die als schwerwiegendes Ereignis oder anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden (Studie LAF237A2308) – Subpopulation „Patienten mit einer Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag und einem Baseline-HbA1c  $\geq 7\%$ “

Sowohl der Verlauf des HbA1c als auch die Verteilung der Hypoglykämien höheren Schweregrades über den Studienverlauf sind in der hier dargestellten Subpopulation Patienten mit Metformin-Dosis von 1700 mg/Tag bis 3000 mg/Tag und einem Baseline-HbA1c  $\geq 7\%$  konsistent mit der Gesamtpopulation. Dies zeigt den Zusatznutzen von Vildagliptin + Metformin gegenüber Glimperid + Metformin bei Einsatz der Fixkombination auch für Patienten mit höherem HbA1c. Die insgesamt niedrigere Zahl an Hypoglykämien im späteren Verlauf ist auch durch Studienabbrüche bedingt (Abbruchrate unter Vildagliptin + Metformin 36,4%; unter Glimperid + Metformin 38,8% in der Gesamtpopulation).

### 7. Mittlere Glimepirid-Dosis in der Studie LAF237A2308

In der Anhörung wurde die mittlere Glimepirid-Dosis nachgefragt. Wie dort erläutert blieb die Glimepirid-Dosis nach erfolgter Titration (ab Woche 16) im Mittel mit 4,5 mg nahezu unverändert (s. auch Tabelle 3).

Tabelle 3: Mittlere Dosis pro Patient zu bestimmten Visiten (aus Anhang 4-H des Dossiers Vildagliptin)

| Woche | Mittlere Dosis (mg) |
|-------|---------------------|
| 4     | 2,9                 |
| 12    | 4,1                 |
| 16    | 4,2                 |
| 52    | 4,5                 |
| 104   | 4,6                 |

In der Anhörung wurden für Sitagliptin und Saxagliptin mittlere Dosierungen über die gesamte Studie genannt. Wird diese mittlere Dosis über die gesamte Studie auch für die Studie LAF237A2308 ermittelt, ergibt sich ein Wert von 3,24 mg. Diese Berechnung reichen wir hier zur Vollständigkeit nach (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Mittlere Glimepirid-Dosis pro Patient (ohne Berücksichtigung, wie lange der Patient die jeweilige Dosis erhielt)

| N    | MW   | SD    | Min  | Max  |
|------|------|-------|------|------|
| 1556 | 3.24 | 0.884 | 2.00 | 4.57 |

\* Mittelwert der mittleren Dosis pro Patient

Weiteren Aufschluss über die in der Studie angewendete Dosierung ergibt die Verteilung der mittleren Dosis (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Verteilung der mittleren Dosis pro Patient (ohne Berücksichtigung, wie lange der Patient die jeweilige Dosis erhielt)

| Mittlere Dosis (mg) | Anzahl Patienten |
|---------------------|------------------|
| 2,00                | 452              |
| 2,67                | 40               |
| 2,80                | 1                |
| 3,00                | 215              |
| 3,43                | 1                |
| 3,50                | 0                |
| 3,60                | 22               |
| 3,67                | 3                |
| 4,00                | 802              |
| 4,33                | 3                |
| 4,40                | 16               |
| 4,57                | 1                |
| Gesamt              | 1556             |

## 8. Referenzen

EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Stand: 2012 May 14.

Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D, Kaufman KD, Goldstein BJ. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. *Curr Med Res Opin.* 2012. 28(8):1281-7.

Mandel M. Simulation-Based Confidence Intervals for Functions With Complicated Derivatives. *The American Statistician.* 2013. 67(2):76-81.

Willet JB and Singer JD. It's Déjà Vu All Over Again: Using Multiple-Spell Discrete Time Survival Analysis; *Journal of Educational and Behavioral Statistics.* 1995. 20(1):14-67.

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme



## Literaturverzeichnis

1. Sanofi Aventis. Fachinformation Amaryl - April 2013. 2013.
2. Bundesinstitut fuer Arzneimittel und Medizinprodukte. Stellungnahme zum Einsatz von Glimепirid in der Studie CLAF237A2308 (EudraCT-Nummer: 2004-004559-21; Vorlage-Nummer 4030342). 2013.
3. Charpentier G, Vaur L, Halimi S, Fleury F, Derobert E, Grimaldi A, et al. Predictors of response to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2001;27(5 Pt 1):563-71.
4. Bundesaerztekammer, Kassenaerztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie - Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung - Konsultationsfassung. 2012 [zuletzt aktualisiert 2012/11/19/]; Abrufbar unter: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapieplanung/pdf/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung/pdf/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf).
5. Matthaеi S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haring HU, Joost HG, et al. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. *ExpClinEndocrinolDiabetes.* 2009;117(9):522-57.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Aerzteschaft. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Aerzteschaft - Diabetes mellitus Typ 2. 2009.
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2012;55(6):1577-96.
8. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 170, Lixisenatid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2013 [zuletzt aktualisiert 2013/07/22/]; Abrufbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13\\_D-061\\_Lixisenatid\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13_D-061_Lixisenatid_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf).
9. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012 [zuletzt aktualisiert 2013/06/25/]; Abrufbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf).
10. Deutsches Rotes Kreuz. Erste Hilfe-Online, Erkrankungen, Unterzuckerung. 2013 [zuletzt aktualisiert 2013/07/18/]; Abrufbar unter: <http://www.drk.de/angebote/erste-hilfe-und-rettung/erste-hilfe-online/erkrankungen/unterzuckerung.html>.
11. Bundesministerium fuer Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V fuer Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. 2010 [zuletzt aktualisiert 2013/07/18/]; Abrufbar unter: [http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBl&bk=Bundesanzeiger\\_BGBl&start=/\\*\[@attr\\_id=%27bgbl110s2324.pdf%27\]](http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=/*[@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27]).
12. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 144, Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V 2012 [zuletzt aktualisiert 2013/07/18/]; Abrufbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29\\_A12-11\\_Linagliptin\\_Erneute%20Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20Absatz%205b%20SGB%20V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-11_Linagliptin_Erneute%20Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20Absatz%205b%20SGB%20V.pdf).
13. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for Industry - Structure and Content of Clinical Study Reports. 1996 [zuletzt aktualisiert 2012/12/21/];

Abrufbar unter:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073113.pdf>.

14. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *NEnglJMed*. 2008;359(20):2105-20.
15. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
16. Berrington de GA, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *NEnglJMed*. 2010;363(23):2211-9.
17. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640-9.
18. Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS, Jr. Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. *JAMA*. 1993;270(23):2823-8.
19. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010;41(5):e418-e26.
20. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjornsdottir S, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia*. 2009;52(1):65-73.
21. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006;55(5 Suppl 1):S20-S7.
22. Del Prato S, LaSalle J, Matthaehi S, Bailey CJ. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *IntJClinPract*. 2010;64(3):295-304.
23. 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):581-90.
24. Jornayvaz FR. Weight and mortality in adults with diabetes. *JAMA*. 2012;308(20):2080-1.
25. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *JAmGeriatrSoc*. 2006;54(6):991-1001.
26. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012;380(9844):807-14.
27. Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. *JClinPsychiatry*. 1999;60 Suppl 21:5-9.
28. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden 4.0. 2011 [zuletzt aktualisiert 2013/04/22/]; Abrufbar unter: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).

29. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 175, Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2013 [zuletzt aktualisiert 2013/07/18/]; Abrufbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27\\_A13-02\\_Sitagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27_A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Saxagliptin/Metformin. 2013 [zuletzt aktualisiert 2013/07/18/]; Abrufbar unter: [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=222864df69e7045bc64355e2644b0e0f&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts\\_search\\_list.selected=0700b0876bc5f3f4&fts\\_search\\_list.destHistoryId=33612](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=222864df69e7045bc64355e2644b0e0f&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=0700b0876bc5f3f4&fts_search_list.destHistoryId=33612).
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Linagliptin. 2013 [zuletzt aktualisiert 2013/07/18/]; Abrufbar unter: [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=4b947dadca0100dc751dceaf07154728&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts\\_search\\_list.selected=478e3e996c801bdd&fts\\_search\\_list.destHistoryId=53617](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=4b947dadca0100dc751dceaf07154728&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=478e3e996c801bdd&fts_search_list.destHistoryId=53617).

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 22. Juli 2013   |
| Stellungnahme zu  | Vildagliptin, Nr. 178, A13-16, Version 1.0, 27.06.2013  |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ),<br>Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 ist eine weltweit rasch zunehmende Erkrankung, welche über die Zunahme der Morbidität und Mortalität der betroffenen Populationen auch ein gesundheitspolitisches Problem darstellt. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen weltweit (1).</p> <p>Somit sind erfolgreiche Präventions- und Behandlungskonzepte unabdingbar, was auch in den Therapieempfehlungen und -leitlinien sichtbar und aktuell durch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) unterstrichen wird (2).</p> <p>Die Klasse der Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Inhibitoren erweitert seit wenigen Jahren die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 (3). Der Wirkstoff Vildagliptin wurde jetzt einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zugeführt und der Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vom IQWiG bewertet (4).</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung,<br>2.3,<br>Seite 11                           | <p><b><u>A1) Indikation: Monotherapie mit Vildagliptin</u></b></p> <p><b>A1) ZVT: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.</p>   | Der G-BA hat diesen Kommentar berücksichtigt.       |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung,<br>2.3.3,<br>Seite<br>15;<br>2.8,<br>Seite 35 | <p><b>A1) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG „Zusatznutzen nicht belegt“ zu.</p>   | Der G-BA hat diesen Kommentar berücksichtigt.       |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

|                         |   |   |
|-------------------------|---|---|
| <p>Seite,<br/>Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>   | <p>Ergebnis nach Prüfung<br/>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>   |
|                         | <p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Den vom IQWiG bei der Dossierbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkten stimmt die AkdÄ prinzipiell zu. Allerdings ist zu kritisieren, dass im Rahmen des derzeitigen Bewertungsverfahrens durch das IQWiG ein Zusatznutzen allein aufgrund eines geringeren Schadens zuerkannt wird – wie im Fall der Gliptine z. B. durch Nachweis einer geringeren Rate von Hypoglykämien, ohne dass der Nachweis erbracht werden muss, dass diabetische Folgeschäden positiv beeinflusst werden. Für Vildagliptin liegen bis heute keine Daten zu kardiovaskulären Endpunkten vor.</p> | <p>Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p>   |
|                         | <p><b><u>Schaden</u></b></p> <p>Die AkdÄ stimmt grundsätzlich dem Vorgehen des IQWiG zu, dass auch das Schadenspotenzial von Arzneimitteln am zuverlässigsten durch randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zu beurteilen ist.</p> <p>Die Einstufung des Schadenspotenzials der Gliptine zeigt aber, dass die eingesetzte Methode für eine frühe Nutzenbewertung, ausschließlich RCTs als valide Datenbasis anzuerkennen, an ihre Grenzen stößt, insbesondere bei der Bewertung der Wirkstoffe des Bestandsmarkts.</p> <p>Bei diesem Vorgehen werden schwerwiegende, seltene mit La-</p>                               | <p>Der G-BA hat folgenden Hinweis unter „Anforderungen an eine qualitätsgesicherter Anwendung“ in den Beschluss aufgenommen:</p> <p><i>Nach Markteinführung wurden im Rahmen der Spontanberichterstattung Fälle von akuter Pankreatitis als Nebenwirkung von Vildagliptin gemeldet. Die Patienten sollen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.</i></p> <p><i>In einer aktuellen Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierter Therapie (u.a. Vildagliptin) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar</i></p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>tenz auftretende Nebenwirkungen nicht erkannt sowie in die Bewertung des Ausmaßes des Schadens eines Wirkstoffs und damit in die Gesamtaussage zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nicht mit einbezogen.</p> <p>Obwohl für alle Gliptine und somit auch für Vildagliptin seit Jahren Signale für die schweren Nebenwirkungen Pankreatitis und Pankreaskarzinom aus den nationalen und internationalen Datenbanken der Spontanmeldesysteme und aus Fall-Kontrollstudien bekannt sind und diese auch auf Veranlassung der Zulassungsbehörden in die Produktinformationen der Gliptine als Warnhinweise aufgenommen werden mussten, können diese aufgrund des spontanen Auftretens und des geringen additionalen Risikos aufgrund des methodischen Vorgehens nicht erkannt werden. Es liegen nur Daten aus Studien mit zu geringen Fallzahlen und kurzer Studiendauer vor, die nicht in der Lage sind das bestehende Risiko zu erfassen. Aus diesem Grund können Verzerrungen bei der Bewertung des Schadenspotenzials von Gliptinen gegenüber Sulfonylharnstoffen und somit bei der Festlegung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens entstehen. Trotz des erheblichen Schweregrades der Nebenwirkung finden die bekannten schwerwiegenden Risiken keine Berücksichtigung (5–10).</p> <p>Insbesondere unter dem Aspekt des vorsorgenden Patientenschutzes ist es aus Sicht der der AkdÄ dringend erforderlich, die bekannt gewordenen Signale für einen Schaden durch Pankreati-</p> | <p><i>nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht vorgenommen werden kann.</i></p> |



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

|                 |   |  |
|-----------------|---|--|
| Seite,<br>Zeile | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | <p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p> |
|                 | <p>tiden und Pankreaskarzinome bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>  |  |
|                 | <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ sieht auf Basis der gegenwärtigen Datenlage in keiner der zugelassenen Indikationen einen Zusatznutzen für Vildagliptin gegenüber der jeweiligen ZVT.</p>  |  |

## Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
2. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Kurzfassung. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); in Druck 2013.
3. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e1369.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27\\_A13-16\\_Vildagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27_A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf). Köln, Auftrag: A13-16, Version 1.0, IQWiG-Bericht - Nr. 178, Stand: 27. Juni. 2013.
5. Singh S, Chang HY, Richards TM et al.: Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 534-539.
6. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T et al.: Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013; 62: 2595-2604.
7. Cohen D: Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? *BMJ* 2013; 346: f3680.
8. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al.: Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150-156.
9. Gale EA: GLP-1-based therapies and the exocrine pancreas: more light, or just more heat? *Diabetes* 2012; 61: 986-988.
10. Institute for Safe Medication Practices (ISMP): Perspectives on GLP-1- agents for diabetes: <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2012Q3.pdf> Stand: 18. April. 2013.

### 5.3 Stellungnahme Prof. Dr. Jan Galle (Klinikum Lüdenscheid)

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 12.07.2013   |
| Stellungnahme zu  | Vildagliptin bei Diabetes Mellitus   |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. Jan Galle, Direktor der Klinik für Nephrologie, Klinikum Lüdenscheid |

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit möchte ich Stellung beziehen zu dem Bewertungsverfahren für den DPP-4 Hemmer Vildagliptin. Ich schreibe Ihnen als Chefarzt einer Klinik für Nephrologie. In der Nephrologie = Nierenheilkunde werden viele Patienten mit Diabetes Mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion behandelt; tatsächlich stellt Diabetes Mellitus mit ca. 40 % die häufigste Einzelursache für Nierenversagen da. Bei Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion haben die meisten Antidiabetika keine Zulassung mehr, beispielsweise darf Metformin ab einer glomerulären Filtrationsrate < 60 ml/min nicht mehr verordnet werden. Unter Sulfonylharnstoffen kommt es insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion noch häufiger zu Hypoglykämien als schon bei Diabetikern mit normaler Nierenfunktion. Von daher greife ich als Nephrologe bevorzugt auf DPP-4 Hemmer zurück, die bei dieser Patientenpopulation (Diabetes Mellitus plus Nierenschädigung) ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil aufweisen. Vildagliptin weist hier noch den zusätzlichen Vorteil auf, dass nur eine einfache Dosisanpassung vorgenommen werden muss (Dosishalbierung ab einer glomerulären Filtrationsrate < 60 ml/min). Außerdem ist Vildagliptin bei der zunehmenden Anzahl älterer Patienten (> 75 Lebensjahre) ohne Zulassungseinschränkung zu geben.

Von daher würde ich einen negativen Ausgang des Bewertungsverfahrens außerordentlich bedauern.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Galle

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Bei Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion haben die meisten Antidiabetika keine Zulassung mehr, beispielsweise darf Metformin ab einer glomerulären Filtrationsrate &lt; 60 ml/min nicht mehr verordnet werden. Unter Sulfonylharnstoffen kommt es insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion noch häufiger zu Hypoglykämien als schon bei Diabetikern mit normaler Nierenfunktion. Von daher greife ich als Nephrologe bevorzugt auf DPP-4 Hemmer zurück, die bei dieser Patientenpopulation (Diabetes Mellitus plus Nierenschädigung) ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil aufweisen. Vildagliptin weist hier noch den zusätzlichen Vorteil auf, dass nur eine einfache Dosisanpassung vorgenommen werden muss (Dosishalbierung ab einer glomerulären Filtrationsrate &lt; 60 ml/min). Außerdem ist Vildagliptin bei der zunehmenden Anzahl älterer Patienten (&gt; 75 Lebensjahre) ohne Zulassungseinschränkung zu geben.</p> | <p>Langzeitdaten u.a. zur Sicherheit liegen für Vildagliptin noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> |
|  |   |
|  |   |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

#### 5.4 Stellungnahme PD Dr. Jens Aberle (Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf)

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 18.07.2013  |
| Stellungnahme zu  | Vildagliptin  |
| Stellungnahme von | PD Dr. Jens Aberle (Universitätsklinikum Hamburg-<br>Eppendorf) |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jens Aberle

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><b>Persönliche Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren von DPP IV Hemmern</b></p> <p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 1. Juli 2013 bekannt gegeben, dass für den DPP IV Hemmer Vildagliptin kein Zusatznutzen gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien (Sulfonylharnstoffe) belegbar sei. Für den DPP IV Hemmer Sitagliptin ist ein Zusatznutzen lediglich in der Kombination mit Metformin und nur bei Männern belegbar. Der GBA hat nun die Aufgabe, diese Aussage des IQWiG zu werten und über die Anerkennung eines Zusatznutzens zu entscheiden.</p> <p>Die Kritik des IQWiG an den vorgelegten Studien der Hersteller bezieht sich nahezu ausschließlich auf methodologische Aspekte der Studierendurchführung. So wird beispielsweise für Vildagliptin angeführt, die Titration der Vergleichssubstanz Glimipirid sei in 2 mg Schritten erfolgt, was nicht konform der Fachinformation sei. Diese, wie auch nahezu alle übrigen Argumente der negativen Bewertung, sind völlig realitätsfern.</p> |   |

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jens Aberle

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Das IQWiG reduziert sich in seiner Beurteilung auf rein biomathematische Aspekte des Studiendesigns bzw. auf nicht praxisrelevante Argumente der Anwendung von Vergleichssubstanzen.</p> <p>In die Bewertung einer Arznei sollten jedoch stattdessen praktische Erfahrungen der Anwender eingehen. Gerade bei Substanzen, die bereits seit Jahren verwandt werden, ist die fehlende Beachtung der Bewertung der Anwender völlig unverständlich. Die Beurteilung des Zusatznutzens erfolgt hingegen durch Wissenschaftler, die in keinster Weise in die Behandlung von Patienten eingebunden sind.</p> <p>Im Krankenhaus erleben wir nahezu wöchentlich, dass Patienten auf Grund von Sulfonylharnstoff induzierten schweren Hypoglykämien aufgenommen werden. Diese Unterzuckerungen sind mit einem hohen Mortalitätsgrad verbunden. Kein einziger Mitarbeiter des IQWiG war jemals mit einer solchen Situation konfrontiert. Und dennoch erlaubt sich das Krankenkassen-finanziert Institut, eine Stellungnahme zum Nutzen neuer Antidiabetika anzugeben.</p> <p>DPP IV Hemmer gehören inzwischen zum Standard in der weltweiten Diabetestherapie. Sollte der GBA zu dem Schluß kommen, dass DPP IV Hemmer keinen Zusatznutzen haben, so wäre dies eine katastrophale Fehleinschätzung. Es besteht in sämtlichen nationalen und internati-</p> | <p>Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichsthe-</p> |



Stellungnehmer: PD Dr. med. Jens Aberle

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>onalen diabetologischen Fachgesellschaften kein Zweifel am Vorliegen eines klaren Zusatznutzens. Sollten DPP IV Hemmer daher auf dem deutschen Markt nicht mehr verfügbar sein, würde der GBA eine Zunahme von Sulfonylharnstoff- und Insulin-induzierten Todesfällen billigend in Kauf nehmen.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen,</p> <p>PD Dr. med. Jens Aberle<br/>Leitender Arzt der Sektion Endokrinologie und Diabetologie<br/>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</p> | <p>rapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.</p> <p>Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.</p> |
|   |   |
|   |   |

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 1.0. März 2013.

Inzucchi SE et al. Management of hyperglycaemia in type 2 Diabetes. Diabetologie 2012.

Rozalina G et al. Increased Mortality in Patients with Diabetes reporting severe hypoglycemia. Diabetes Care 2012.

## 5.5 Stellungnahme Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 18.07.2013  |
| Stellungnahme zu  | Vildagliptin / Galvus <sup>®</sup> , Jalra <sup>®</sup> , Xiliarx <sup>®</sup>  |
| Stellungnahme von | <p>Prof. Dr. Oliver Schnell<br/>Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p> <p>Prof. Dr. Hellmut Mehnert<br/>Ehrevorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und Ehrevorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p> <p>Prof. Dr. Rüdiger Landgraf<br/>Vorstandsvorsitzender der Deutschen Diabetes-Stiftung</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Martin Fuchtenbusch<br/>Internist – Endokrinologie und Diabetologie<br/>Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel<br/>Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung des DPP-4-Hemmers Vildagliptin (IQWiG-Berichte – Nr. 178) aus, dass es keinen Zusatznutzen festzustellen vermag. Demgegenüber ist ein Zusatznutzen nach Überzeugung der Autoren dieser Stellungnahme klar zu bejahen. Als besondere Vorteile von Vildagliptin sind das niedrige Hypoglykämierisiko und günstige Effekte auf das Körpergewicht zu nennen [1-4].</p> <p>Der Zusatznutzen von Vildagliptin wird durch eine Reihe von Studien belegt. Signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei sehr niedrigem Hypoglykämie-Risiko und positive Effekte auf das Körpergewicht wurden sowohl für die Monotherapie als auch für den Einsatz als Kombinationspartner von Metformin, dem Sulfonylharnstoff Glimepirid und Insulin gefunden [1,5-7].</p> | <p>In der Studie LAF237A2308 traten im Vildagliptin-Arm nicht schwere Hypoglykämien (bestätigte Hypoglykämien, Blutglukosewert &lt; 50 mg/dl; Grad 1 Hypoglykämien mit oder ohne spezifische Behandlungsfolge, ohne Fremdhilfe) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (30 (2,6 %) vs. 199 (17,9 %); RR = 0,15, 95 %-KI [0,10; 0,21], p &lt; 0,001). Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Wie bereits ausgeführt, wurde mit einer Initialdosis von 2 mg und der schrittweisen Dosiserhöhung um jeweils 2 mg eine intensive blutzuckersenkende Therapie verfolgt, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden sein kann, insbesondere vor dem Hintergrund des niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes von durchschnittlich 7,3 %. Darüber hinaus konnte eine Titration des Sulfonylharnstoffes ab einem Blutglukosewert, der bereits im unteren anzustrebenden Bereich liegt (&gt; 100 mg/dl Blutglukose, entsprechend 112 mg Plasmaglukose), erfolgen. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes in den ersten 16 Wochen im Glimepirid-Arm zu beobachten (mittlerer HbA1c-Wert ca. 6,6 % zu Woche 16). Im Vildagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>Vildagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein; diese war im Vergleich zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt.</p> <p>Es ist anzunehmen, dass die stärker ausgeprägte Blutzuckersenkung und damit das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie im Glimepirid-Arm nicht allein auf die verwendeten Wirkstoffe, sondern auch auf die intensive Glimepirid-Titration in der Anfangsphase der Studie zurückzuführen ist. Auf die gemäß Studienprotokoll ausschließlich mögliche Initialdosis von 2 mg Glimepirid, die nicht die ebenfalls gemäß Fachinformation mögliche Minimaldosis von 1 mg berücksichtigt, kann das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien im Glimepirid-Arm bereits in den ersten vier Wochen der Studie zurückgeführt werden. Auch im weiteren Verlauf der Studie traten weiterhin kontinuierlich Hypoglykämien, insbesondere im Glimepirid-Arm, auf; allerdings war die deutlich stärkere Blutzuckersenkung unter Glimepirid im Vergleich zu Vildagliptin ebenfalls über den gesamten Studienverlauf bis zum Studienende sichtbar.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen. So wurde zum einen eine Auswertung der Teilpopulation mit konstanter Glimepirid-Dosis von 2 mg vorgelegt um zu zeigen, dass das gewählte Titrationsschema der Studie keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu Hypoglykämien hat. Da die Variable „Glimepirid-Dosis“ sich erst im Verlauf der Studie ergeben hat und damit abhängig von der Behandlung war, entsteht ein deutliches Un-</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>gleichgewicht bezüglich der Patientenzahl zwischen der Interventions- und der Kontroll-Gruppe. Da die zu vergleichenden Gruppen auf Basis einer nicht-zufälligen Selektion der Patienten (individuelles Therapieansprechen) gebildet wurden, handelt es sich bei dieser Auswertung nicht mehr um einen randomisierten Vergleich von Vildagliptin mit Glimepirid.</p> <p>Auch die zusätzlichen Auswertungen zu Hypoglykämien mit Adjustierung nach dem zuletzt gemessenen HbA1c-Wert mit dem Ziel, die Unabhängigkeit des Auftretens von Hypoglykämien gegenüber dem vorliegenden HbA1c-Wert zu belegen, sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da auch hier die Behandlung das adjustierende Merkmal beeinflusst haben kann; zudem sind diese Analysen auf den Zeitpunkt 18 Wochen nach Studienbeginn beschränkt. Darüber hinaus ist der HbA1c-Wert zwar für eine vergleichende Einschätzung der mittleren Blutzuckerläufe zwischen den Behandlungsgruppen der zurückliegenden 8 – 12 Wochen geeignet, jedoch nicht als adjustierender Faktor auf individueller Patientenebene, da der HbA1c-Wert zu einem festgesetzten Zeitpunkt (hier 18 Wochen) nur bedingt Aussagen über den zu diesem Zeitpunkt aktuellen Blutzuckerwert zulässt.</p> <p>Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den vorgelegten Daten nicht ableiten, da die in der Studie verwendete Operationalisierung nicht geeignet war, schwere Hypoglykämien von nicht schweren Hypoglykämien mit ausreichender Sicherheit voneinander abzugrenzen bzw. tatsächlich nur schwere Hypoglykämien zu erfassen. Gleichzeitig wurden auch hypoglykämische</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|
|                      | <p>Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen (wie neurologische Ausfälle, Koma) oder medizinischen Maßnahmen (z.B. Glukoseinfusion) verbunden waren. Dies gilt auch für die in der Studie als SUE klassifizierten Hypoglykämien, bei denen Fremdhilfe erforderlich war, ohne dass es sich hierbei um medizinische Maßnahmen handeln musste.</p> <p>Insgesamt ist eine valide Bewertung der Ergebnisse zu symptomatischen sowie zu schweren Hypoglykämien auf Basis dieser Daten nicht möglich.</p> <p>Für die anderen im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen für die Zielpopulation keine Daten vor.</p> <p>Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Vildagliptin bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende/schwere/nicht-schwere bestätigte Hypoglykämien, Gesamtrate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse) lässt sich daher insgesamt nicht ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau kann somit auf Basis der Studie LAF237A2308 insbesondere im Hinblick auf die beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der straffen Therapieintensivierung im Glimperidarm und der ungeeigneten Operationalisierung von</p> |



Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
|  | <p>schweren Hypoglykämien sowie aufgrund fehlender Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit keine Aussage zum Zusatznutzen von Vildagliptin in Kombination mit Metformin, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid)) getroffen werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.</p>   |
| <p>Besonders kritikwürdig an der Position des IQWiG erscheint die Nicht-Berücksichtigung der Studie LAF237A2308 [1] aus formalen Gründen. Dagegen sind folgende Einwände zu erheben:</p> | <p>Mit einer Initialdosis von 2 mg und einer schrittweisen Dosiserhöhung um jeweils 2 mg auf ggf. bis zu 6 mg erfolgte in dieser Studie eine intensive Titration des Sulfonylharnstoffes Glimepirid. Auch wenn die Gabe dieser Initialdosis bzw. eine Dosissteigerung um jeweils 2 mg aus den Angaben in der Fachinformation ableitbar ist, erscheint es fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle Patienten geeignet ist. Gemäß Fachinformation wird empfohlen, die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosierung zu beginnen und in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechsellaage schrittweise die Dosis zu erhöhen. Dies schließt auch eine Initialdosis von 1 bis 2 mg ein, so dass für einen Teil der Patienten eine Initialdosis von 1 mg ausreichend gewesen wäre. Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass im Verlauf der anschließenden Titration eine Dosis von 3 mg oder 5 mg für einen Teil der Patienten die erforderliche Dosis für eine adäquate Blutzuckerkontrolle</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
|   | <p>dargestellt hätte und somit ein Teil der Patienten durch fehlende Titration ggf. unterdosiert war, bzw. durch eine Dosiserhöhung um ausschließlich 2 mg auf eine Tagesdosis von 4 mg oder 6 mg überdosiert war. Somit war eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten einer zulassungskonformen Glimepirid-Dosierung in dieser Studie nicht möglich.</p> <p>Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von &gt; 100 mg/dl (entsprechend 112 mg/dl Plasmaglukose), ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit ebenfalls noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen.</p> <p>Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei 7,3 %, bei 50 % der Patienten ≤ 7,2 % und somit bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung, insbesondere vor dem Hintergrund des straffen Titrationsschemas, angezeigt war.</p> <p>Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffes Glimepirid erfolgte, wird die Studie LAF237A2308 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.</p> |
| 1 Das IQWiG führt aus, die in der Studie verwendete Glimepirid- | Siehe Ausführungen Seite 145 ff.   |

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Anfangsdosis von 2 mg entspreche nicht der in der Fachinformation vorgegebenen Anfangsdosis von 1 mg. Hier irrt das IQWiG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Fachinformation zum Glimepirid-Präparat Amaryl wird eine Startdosis von 1 mg in der Kombination mit Metformin nicht erwähnt. Es heißt dort, dass die Behandlung mit Glimepirid mit einer „niedrigen Dosis“ beginnen soll [8]. Im Bereich zwischen 1 mg (Anfangsdosis der Monotherapie) und 6 mg (Maximaldosis der Monotherapie) sind 2 mg durchaus als niedrig anzusehen.</li> <li>Die Fachinformation der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA nennt als Startdosis 1 mg oder 2 mg [9].</li> </ul>  |   |
| <p>2. Das IQWiG führt zur Kombinationstherapie aus, das Schema der Glimepirid-Dosiserhöhung entspreche nicht den Empfehlungen der Fachinformation, wonach die Dosis in 1-mg-Schritten auftitriert werden soll. Doch diese Empfehlung bezieht sich auf die Glimepirid-Monotherapie [8].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezüglich der Kombinationstherapie mit Metformin heißt es in der Fachinformation, die Dosis sei in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis zu erhöhen. Die Kombinationstherapie müsse „unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung“ begonnen werden [8].</li> <li>In der Fachinformation der FDA wird eine schrittweise Erhöhung um 1 bis 2 mg nicht häufiger als alle 1 bis 2 Wochen empfohlen [9].</li> </ul> | Siehe Ausführungen Seite 145 ff.                    |
| <p>3. Das IQWiG beanstandet, eine zielwertgesteuerte Titration sie nur in der Glimepirid-Gruppe, nicht jedoch in der Vildagliptin-</p>  | Siehe Ausführungen Seite 145 ff.                    |

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>Gruppe durchgeführt worden. Daher stelle die Studie LAF237A2308 keinen Vergleich der beiden Wirkstoffe allein, sondern einen Vergleich zweier Therapieregime dar. Auch hier muss widersprochen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Anwendung von Vildagliptin erfolgte entsprechend den Fachinformationen und dem üblichen klinisch-praktischen Vorgehen [2,8-10]. Die Dosis von Sulfonylharnstoffen muss schon aus Sicherheitsgründen (Hypoglykämierisiko) titriert werden.</li> </ul>   |  |
| <p>4. Nach Auffassung des IQWiG konnte bei 50 % der Patienten nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, da sie HbA1c-Werte <math>\leq 7,2</math> % aufwiesen. Auch dieses Argument des IQWiG können wir nicht nachvollziehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das IQWiG vernachlässigt in seiner Einschätzung, dass die Studie im Jahre 2005 begann. Zu dieser Zeit war als Therapieziel ein HbA1c-Wert <math>&lt; 6,5</math> % angegeben [11,12]. Doch auch aktuelle Leitlinien formulieren HbA1c-Ziele von <math>&lt; 7</math> % [13,14]. Niedrigere Werte können angestrebt werden, sofern sie sicher erreichbar sind [13,14].</li> <li>Vor diesem Hintergrund kann der Argumentation des IQWiG nicht gefolgt werden, wonach Patienten mit einem HbA1c-Wert <math>\leq 7,2</math> % keiner Therapieintensivierung bedurft hätten und somit für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Vildagliptin nicht relevant seien.</li> </ul> | <p>Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei 7,3 %, bei 50 % der Patienten <math>\leq 7,2</math> % und somit bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung, insbesondere vor dem Hintergrund des straffen Titrationsschemas, angezeigt war.</p> |
| <p>Somit gibt es aus unserer Sicht keinen nachvollziehbaren Grund, die Studie LAF237A2308 zur Bewertung eines Zusatznutzens</p>   | <p>In der Gesamtschau kann somit auf Basis der Studie LAF237A2308 insbesondere im Hinblick auf die beschriebenen</p>   |

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>nicht heranzuziehen. Kernergebnisse dieser Studie sind für Vildagliptin die Nichtunterlegenheit beim HbA1c, signifikant weniger Hypoglykämien, signifikant weniger Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen sowie ein positiver Effekt auf das Körpergewicht [1].</p>  | <p>Unsicherheiten bezüglich der straffen Therapieintensivierung im Glimepiridarm und der ungeeigneten Operationalisierung von schweren Hypoglykämien sowie aufgrund fehlender Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit keine Aussage zum Zusatznutzen von Vildagliptin, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid)) getroffen werden.</p> |
| <p>Relevant für die Frage nach einem Zusatznutzen von Vildagliptin erscheint aus unserer Sicht besonders der Aspekt der Therapiesicherheit. Zahlreiche Belege attestieren den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko [15-17]. Bei adipösen Diabetikern unter Glibenclamid-Therapie betrug die jährliche Hypoglykämie-Rate im 10-Jahres-Follow-up der UKPD (United Kingdom Prospective Diabetes)-Studie immerhin 17,5 %, obwohl die Patienten nach heutigen Maßstäben eher im mäßig hyperglykämischen Bereich eingestellt waren [18]. Für Deutschland wurde kürzlich sogar eine steigende Inzidenz für schwere Hypoglykämien im Zusammenhang mit der Gabe lang-wirksamer Sulfonylharnstoffe berichtet [19]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz verbunden [20,21].</p> <p>Demgegenüber geht von Vildagliptin kein substanz eigenes Hypoglykämie-Risiko aus [2,3,22]. Vor diesem Hintergrund ist ein deutlicher Zusatznutzen des DPP-4-Hemmers erkennbar: niedriges Hypoglykämie-Risiko und günstige Gewichtsentwicklung.</p> | <p>Siehe Ausführungen Seite 146 ff.</p>   |
| <p>Die Autoren der vorliegenden Stellungnahme kritisieren, dass das</p>  | <p>Siehe Ausführungen Seite 148 ff.</p>   |

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| IQWiG dem DPP-4-Inhibitor Vildagliptin jeglichen Zusatznutzen abspricht. Die Argumentation des Instituts ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Erneut ist zu beklagen, dass den Diabetes-Patienten in Deutschland der Zugang zu einer international anerkannten Standardtherapie des Diabetes mellitus verwehrt werden soll. |   |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:157-166
2. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18
3. Martin JH, Deacon CF, Gorrell MD, Prins JB. Incretin-based therapies- review of the physiology, pharmacology and emerging clinical experience. *Intern Med J* 2011
4. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890-895
5. Garber AJ, Sharma MD. Update: vildagliptin for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:105-113
6. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1148-1155
7. Bader G, Geransar P, Schweizer A. Vildagliptin more effectively achieves a composite endpoint of HbA1c<7.0% without hypoglycaemia and weight gain compared with glimepiride after 2 years of treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;100:e78-81
8. Fachinformation Amaryl. Stand: April 2013.
9. FDA Approval Glimepiride; available at: <http://www.drugs.com/pro/glimepiride.html> (zuletzt aufgerufen am 10.07.2013)
10. Fachinformation Galvus. Stand: Oktober 2012.
11. S3-Leitlinie: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, AWMF-Registernummer 057/012; verfügbar unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-012\\_S3\\_Medikamentoesse\\_antihyperglykaemische\\_Therapie\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2\\_10-2008\\_10-2013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-012_S3_Medikamentoesse_antihyperglykaemische_Therapie_des_Diabetes_mellitus_Typ_2_10-2008_10-2013.pdf).
12. International Diabetes Federation: Global Guideline for Type 2 Diabetes 2005; verfügbar unter <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.
13. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S4-10
14. International Diabetes Federation: Global Guideline for Type 2 Diabetes 2012; verfügbar unter <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>.
15. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-399
16. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. *Clin Diabetes* 2006;24:115-121
17. Gabriely I, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. *Cleve Clin J Med* 2004;71:335-342
18. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589
19. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care* 2012;35:972-975
20. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-1418



21. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-1572

22. Engel SS, Seck TL, Golm GT, et al. Assessment of AACE/ACE Recommendations for Initial Dual Antihyperglycemic Therapy Using the Fixed-Dose Combination of Sitagliptin and Metformin Versus Metformin. *Endocr Pract* 2013:1-22

## 5.6 Stellungnahme Prof. Dr. Matthias Blüher (Universität Leipzig)

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 19.07.2013  |
| Stellungnahme zu  | Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin                    |
| Stellungnahme von | <i>Prof. Dr. Matthias Blüher</i><br>Universität Leipzig |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Ich möchte auf die Ergebnisse einer vor kurzem publizierten Praxisstudie zu Vildagliptin in Kombination mit Metformin verweisen, in der unter Anwendungsbedingungen bei über 3000 Patienten in Deutschland eine bessere Wirksamkeit der Substanz über 6 Monate gezeigt werden konnte. Mir ist klar, dass diese Studie nicht den Anforderungen der Studien entspricht, die für eine Nutzenbewertung herangezogen wird. Sie spiegelt allerdings die Versorgungsrealität von Typ 2 Diabetikern in Deutschland wieder und macht deutlich, welches Potential DPP-IV Inhibitoren in der Therapie des Typ 2 Diabetes haben können.</p> |   |
| <p>Ich verstehe nicht, warum für Vildagliptin und andere DPP-IV Inhibitoren, sowie für Inkretin-Mimetika Gewichtsneutralität oder Gewichtsreduktion sowie ein geringeres Hypoglykämierisiko (verglichen zu Sulfonylharnstoff und Insulintherapien) nicht als Zusatznutzen für diese Substanzgruppen definiert wurde.</p>   | <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.</p> |
|  |   |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## **Literaturverzeichnis**

Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice-results of the PROVIL-study.

World J Diabetes. 2012 Sep 15;3(9):161-9. doi: 10.4239/wjd.v3.i9.161.

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

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 22.07.2013                                |
| Stellungnahme zu  | Vildagliptin (Galvus®)                    |
| Stellungnahme von | <i>AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb möchten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V zu Vildagliptin Stellung nehmen. Die Firmen AZ/BMS sind mit einem Portfolio an Diabetesprodukten in Deutschland vertreten, u.a. DPP-4 Inhibitoren, weshalb sie von dem Verfahren zu Vildagliptin (Novartis Pharma GmbH) direkt betroffen sind.</p> <p><b>Die Stellungnahme bezieht sich auf die folgenden Themenfelder, die im weiteren Verlauf des Dokuments bei den spezifischen Aspekten ausgeführt werden:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausschluss von Evidenz             <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 Monotherapie</li> <li>1.2 Add-on Therapie zu Metformin</li> <li>1.3 Add-on Therapie zu Insulin</li> </ol> </li> <li>2. Akzeptanz zusätzlich vorgelegter Evidenz</li> <li>3. Kostenkalkulation</li> </ol> <p>Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.</p> | <p>Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im Abschnitt „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ im weiteren Verlauf der Stellungnahme (siehe Seite 159ff.)</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile      | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|---|--|
| S. 12ff<br><br>S. 14 | <p><b>1. Ausschluss von Evidenz</b></p> <p><b>1.1. Monotherapie (1)</b></p> <p><b>IQWiG-Argumentation:</b><br/> <i>„Die 3 vorgelegten Studien sind für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ungeeignet.“</i></p> <p><i>„[...] war weder eine Metformin-Unverträglichkeit noch eine Metformin-Kontraindikation Voraussetzung für den Einschluss der Patienten. [...] Die Studie wurde daher nicht mit der relevanten Patientenpopulation durchgeführt.“</i></p> <p><b>Position von AZ/BMS:</b></p> <p><b>Medizinische Rationale</b></p> <p>Die Voraussetzung, dass Patienten in Zulassungsstudien konform der eigentlichen Zulassung behandelt werden müssen, ist in vielen Situationen bei denen Kombinationstherapien eingesetzt werden, berechtigt. Im Falle der Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglich-</p> | <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für diese Patientenpopulation ein adjustierter indirekter Vergleich für Vildagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glimperid durchgeführt. Als Brückenkompator für den indirekten Vergleich wählt der pharmazeutische Unternehmer den Wirkstoff Gliclazid und schließt auf der Vildagliptin-Seite die Studie LAF237A2310 sowie auf der Sulfonylharnstoff-Seite die Studien GUIDE und Kaneko 1993 ein, in denen eine Intervention von Glimperid gegenüber Gliclazid verglichen wird. Diese Studien sind jedoch aus folgenden Gründen nicht für einen indirekten Vergleich geeignet:</p> <p>Die Anwendungsvoraussetzung von Vildagliptin in der Monotherapie gemäß Zulassung ist eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber Metformin. Eine Metformin-Unverträglichkeit könnte beispielsweise durch nicht tolerierbare persistierende gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle geprägt sein.</p> <p>Die Einschlusskriterien der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie LAF237A2310) lassen jedoch darauf schließen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Metformin-Kontraindikation aufwies. Viel-</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>lichkeit einer Monotherapie eines DPP-4-Inhibitors im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ist die Notwendigkeit des Einschlusses ausschließlich von Patienten mit Metforminunverträglichkeit für die klinische Fragestellung einer solchen Studie irrelevant. Ca. 5% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 leiden unter einer absoluten (dosisunabhängigen) gastrointestinalen Unverträglichkeit von Metformin, die zum Absetzen des Medikaments führt.(Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) et al., 2009 [3]) Hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von DPP-4 Inhibitoren bzw. Sulfonylharnstoffvergleichstherapie liegt kein Beleg vor, dass ein Unterschied zwischen einer Patientenpopulation mit bzw. ohne Metforminunverträglichkeit besteht. Insofern ist davon auszugehen, dass die in der Monotherapiestudie von Vildagliptin beobachteten Studienergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit gleichermaßen für Patienten mit Metforminunverträglichkeit gelten.</p> <p><b>Einschätzung der Zulassungsbehörde bei der Erteilung der Zulassung für die Monotherapie</b></p> <p>Die vorliegende Zulassung für den Wirkstoff Vildagliptin wurde von der EMA auf Basis der im Nutzendossier vorgelegten Studiendaten erteilt. Die Einschränkung der Monotherapie-Indikation auf Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten nicht geeignet ist, entspricht dabei gemäß der vom <i>Committee for Medicinal</i></p> | <p>mehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin in der Studie (ab Woche 24) vorgesehen. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt und entspricht nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation. Dies gilt ebenfalls für die zwei vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien zum Vergleich von Glimepirid gegenüber Gliclazid (GUIDE und Kaneko 1993), zu denen der pharmazeutische Unternehmer die Subgruppenergebnisse der nur mit Diät vorbehandelten Patienten in den indirekten Vergleich einschließt.</p> <p>Patienten, die bereits einen Therapie-Versuch mit Metformin durchlaufen haben und Metformin aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen abgesetzt haben, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium als Patienten, die ohne Vorbehandlung Vildagliptin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können sich unterschiedliche Therapieeffekte ergeben. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation, die eine Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweist, nicht gegeben. Dieser Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht erfolgt.</p> <p>Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die</p> |



Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><i>Products for Human Use (CHMP) verabschiedeten Diabetes Guideline und folgt festgelegten Regeln. (EMA European Medicines Agency, 2012 [4]) Dabei bewertete die EMA die vorgelegten Studien als ausreichend für die Erteilung der restriktiven Monotherapie. Für die EMA ist damit eine Übertragbarkeit der Wirksamkeitsergebnisse der vorgelegten Studien auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit gegeben. Gemäß der AM-NutzenV sollen die Zulassungsstudien vorrangig bei der frühen Nutzenbewertung herangezogen werden. (BMG Bundesministerium für Gesundheit, 2010 [2])</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Analog der Bewertung der EMA ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der vorgelegten Studien auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit gegeben – dies wird auch aus medizinischer Sicht gestützt. Darüber hinaus sind die Zulassungsstudien für die Bewertung als best-verfügbare Evidenz heranzuziehen. Aus Sicht von AZ/BMS ist die vorgelegte Evidenz im Sinne der AM-NutzenV für die Bewertung zu berücksichtigen.</p> | <p>Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung. Da die Mehrheit der Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufwies und somit in den Studien nicht zulassungskonform behandelt wurde, erachtet der G-BA die Studien des indirekten Vergleiches als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Vildagliptin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).</p> <p>Darüber hinaus unterschieden sich die Titrationsphasen hinsichtlich der Zielwertvorgaben und Dosierungen für die Sulfonylharnstoff-Titration sowie der maximalen Sulfonylharnstoff-Dosierungen studienübergreifend. In der Studie LAF237A2310 erfolgte eine 12-wöchige Titration von Gliclazid ausgehend von einer Initialdosis von 80 mg pro Tag in Schritten um jeweils 80 mg bis zu einer maximalen Tagesdosis von 320 mg, wenn der Nüchtern-Plasma-Glucose-Wert zu Woche 4, 8 und 12 &gt; 126 mg/dl betrug. In der Studie GUIDE wurde in einer 9-wöchigen Titrationsperiode eine Erhöhung der Gliclazid MR<sup>43</sup>-Dosis alle drei Wochen auf die nächste Dosisstufe - ausgehend von einer Initialdosis von 30 mg Gliclazid MR<sup>8</sup> - bis zu einer maximalen Tagesdosis von 120 mg Gliclazid MR vorgenommen, wenn der Nüchtern-Plasma-Glucose-Wert &gt; 90 bis 140 mg/dl betrug. In der Studie Kaneko 1993 betrug die Gliclazid-Initialdosis dagegen nur 40 mg und wurde im Allgemeinen alle vier Wochen auf</p> |

<sup>43</sup> Gliclazid MR 30 – 120 mg und Gliclazid 80 – 320 mg sind dosisäquivalent.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>eine max. Tagesdosis von 160 mg derart erhöht, dass sich der Blutzucker des Patienten so gut wie möglich an den Normalbereich<sup>44</sup> annäherte. Aufgrund der deutlich niedrigeren Gliclazid-Dosierung sowie der unterschiedlichen Titrationsstrategien ist insbesondere der Brückenkompator der Studie Kaneko 1993 nicht vergleichbar zu dem der Studie LAF237A2310 und GUIDE. Insgesamt besteht somit Unsicherheit dahingehend, ob der Brückenkompator Gliclazid für diese drei Studien ausreichend ähnlich ist.</p> <p>Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Vildagliptin in der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht ausreichen und Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimепirid) - festgestellt wird.</p> |

<sup>44</sup> Der Normalbereich für die blutzuckergesteuerte Therapie während der Studie wurde in der vorliegenden Übersetzung der Publikation nicht definiert.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| S14/S<br>15     | <p><b>1.1. Monotherapie (2)</b></p> <p><b>IQWiG-Argumentation:</b></p> <p><i>„In der Studie LAF237A2310 wird nur im Gliclazid-Arm eine blutzuckersenkende Substanz zur Titration herangezogen. Damit werden in der Studie nicht nur Wirkstoffe, sondern Therapieregime mit unterschiedlichen Therapiezielen miteinander verglichen. [...] Die Zielwertvorgaben für die Titration sind zwischen den 3 Studien unterschiedlich [...]“</i></p> <p><b>Position von AZ/BMS:</b></p> <p>In der Studie LAF237A2310 erfolgte eine Titration zur nächsten Dosisstufe, wenn die Nüchtern-Plasma-Glukose über 126 mg/dL oder die Nüchtern-Blut-Glukose über 113 mg/dL war und eine Titration nicht aufgrund des Hypoglykämierisikos kontraindiziert war. Die Titration erfolgte für den Sulfonylharnstoff bzw. Placebo in der Vildagliptin-Gruppe. Damit war keine Dosisanpassung in der DPP-4 Inhibitor Gruppe möglich.</p> <p>Das gewählte Vorgehen ergibt sich direkt aus der gerade auch vom IQWiG geforderten doppelten Verblindung und Randomisierung, die für einen Kausalitätsnachweis mit hoher Ergebnissicherheit notwendig ist. Eine Titration des Sulfonylharnstoffes ist gemäß Zulas-</p> | Siehe Ausführungen Seite 159ff.                     |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>sungsstatus (Ratiopharm GmbH, 2010 [10], Ratiopharm GmbH, 2012 [11]) notwendig und gefordert, während dies für den DPP-4 Inhibitor nicht zutrifft.(Novartis Pharma GmbH, 2012 [9]) Entsprechend kann aus Gründen der doppelten Verblindung nur eine Titration von Placebo erfolgen.</p> <p>Gemäß Leitlinie der AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009 [1]) ist ein Zielwert für die Blutglukose (kapillar) von nüchtern/präprandial 90–120 mg/dL (5,0–6,7 mmol/L) anzustreben. Das Studiendesign der Studie LAF237A2310 berücksichtigt die Grenzwerte der deutschen Leitlinie voll. Es handelt sich um keine besonders strikte Blutzuckereinstellung, da der HbA1c-Zielwert im mittleren Bereich des empfohlenen Bereichs liegt. Insofern kann der Zielwert kein Grund für den Ausschluss der Studie für den direkten Vergleich sein. Beim indirekten Vergleich sind die HbA1c-Zielwerte der anderen Studien teils geringfügig abweichend (z.B. 90-140 mg/dL) bzw. weniger klar definiert, was jedoch bereits durch die geringere Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs per se abgebildet wird.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Eine für die doppelblinde Randomisierung zum Evidenznachweis gem. Fachinformation notwendige Titration der Sulfonylharnstoffe kann nicht zum Ausschluss von Evidenz führen. Die Zielwerte für</p> |   |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/><br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | Blutglukose liegen in der Studie in dem Bereich, der für Deutschland von den Leitlinien empfohlen wird. Aus diesen Gründen sollte die Evidenz aus Studie LAF237A2310 berücksichtigt werden.   |   |
| S. 19ff         | <p><b>1.2. Add-on Therapie zu Metformin</b></p> <p><b>IQWiG-Argumentation:</b><br/> <i>„Die Studie LAF237A2308 [9] ist aus folgenden Gründen nicht zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet: Die Glimperidgabe entspricht nicht den Empfehlungen der Fachinformation[...] Darüber hinaus wurde eine blutzuckerzielwertgesteuerte Titration nur in der Glimperid-Gruppe, nicht jedoch in der Vildagliptin-Gruppe mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff durchgeführt.“</i></p> <p><b>Position von AZ/BMS:</b><br/>           Es ist korrekt, dass gemäß Fachinformation eine Auftitration unter Berücksichtigung der Stoffwechsellage erfolgen soll. So wird für Glimperid in der Deutschen Fachinformation eine Anfangsdosis von 1 mg empfohlen, die dann schrittweise, in Intervallen von „etwa</p> | Siehe Ausführungen Seite 69 ff.                     |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>1-2 Wochen“ auf „2, 3 oder 4 mg“ pro Tag erhöht wird. (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013 [16]) Die US-amerikanische Dosierungsempfehlung sind 1 oder 2 mg Startdosis, die in 1 oder 2 mg Schritten erhöht wird.(sanofi-aventis U.S. LLC, 2012 [20]) Entsprechend sind bei der Planung und Durchführung von internationalen Studien, wie hier der LAF237A2308, auch internationale Zulassungen mit zu berücksichtigen.</p> <p>Das vom IQWiG kritisierte, in der Studie <i>LAF237A2308</i> verwendete Titrationsschema mit einer Startdosis von 2 mg täglich und Auftitration um jeweils 2 mg entspricht damit nicht vollständig dem heute in der Deutschen Fachinformation empfohlenen Schema. Die Formulierungen der Fachinformationen bringen jedoch auch und gerade die bestehende Flexibilität bei der Dosierung zum Ausdruck, beispielsweise durch die Formulierung „sollte“ und „oder“. Somit ergibt sich durch die gewählten Schemata nicht zwangsläufig ein Widerspruch zur deutschen Fachinformation.</p> <p>Hinzu kommt, dass die eingesetzte Maximaldosierung zulassungskonform ist. Ein Ausschluss nur aufgrund des Zeitverlaufs der Titration/des Titrationsschemas ist u.E. nicht nachvollziehbar. Dieses Vorgehen kann zu einer Verzerrung der Bewertung des IQWiG führen, da vorhandene Daten aufgrund des Ausschlusses von RCT unberücksichtigt bleiben. Ein vollständiger Ausschluss verfügbarer Evidenz erscheint uns wegen des Abweichens von einer Empfeh-</p> |   |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

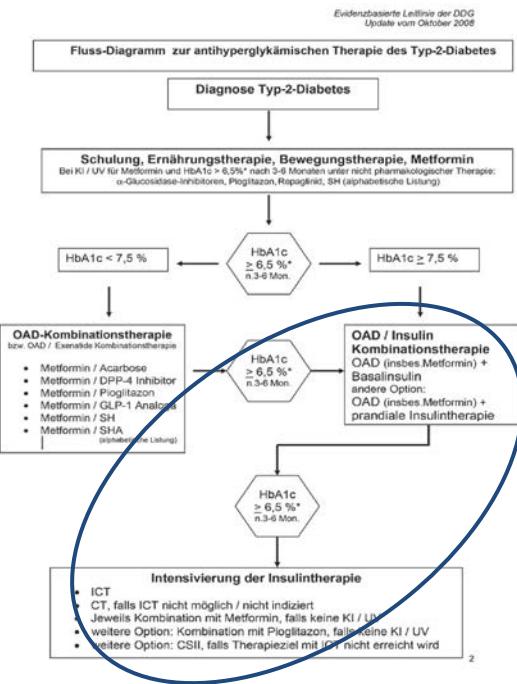
| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>lung der Fachinformation als nicht angemessen.</p> <p>Darüber hinaus mag zwar für Sulfonylharnstoffe eine Dosisabhängigkeit der Hypoglykämie-Häufigkeit bestehen, Hypoglykämien können jedoch wie wir es auch aus anderen Bewertungen kennen, bereits bei niedrigen Dosen auftreten (Ratiopharm GmbH, 2012 [11], sanofi-aventis U.S. LLC, 2012 [20], Goke et al., 2010 [6], Krobot et al., 2012 [7]). Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass die Klasse der DPP-4 Inhibitoren, und damit auch Vildagliptin in Kombination mit Metformin, die Hypoglykämierate nicht erhöhen. Entsprechend kann nicht die gesamte Evidenz zu bekannten Nebenwirkungen von Sulfonylharnstoffen durch eine mögliche Dosisabhängigkeit erklärt bzw. negiert werden.</p> <p>Für die Kritik des IQWiG an einer einseitig blutzuckerzielwertgesteuerten Titration in der Glimepirid-Gruppe gilt wie im vorherigen Punkt 1.1. detaillierter ausgeführt: eine für die doppelblinde Randomisierung zum Evidenznachweis (mit der vom IQWiG geforderten hohen Ergebnissicherheit) gem. Fachinformation notwendige Titration der Sulfonylharnstoffe kann nicht zum Ausschluss von Evidenz führen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Im Sinne der best-verfügbaren Evidenz sollten internationale Studien nicht ausgeschlossen werden, nur weil im Zeitverlauf nicht</p> |   |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | vollständig einer deutschen Empfehlung zur Titration gefolgt wird. Die betreffenden Studien, insbesondere LAF237A2308, sind daher zu berücksichtigen.   |  |
| S. 26           | <p><b>1.3. Add-on Therapie zu Insulin</b></p> <p><b>IQWiG-Argumentation:</b></p> <p><i>„[...] nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Die Patienten beider Behandlungs-Arme waren angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin und Metformin unverändert fortzuführen [...]“</i></p> <p><b>Position von AZ/BMS:</b></p> <p>Die Kombination Vildagliptin plus Basalinsulin ggf. plus Metformin wird gemäß Fachinformation (Novartis Pharma GmbH, 2012 [9]) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 angewandt, deren Blutzucker mit Basalinsulin ggf. plus Metformin (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend gesenkt werden kann. In</p> | <p>Für Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden in dieser Patientengruppe für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden und zum anderen Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin allein behandelt wurden.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin plus Humaninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie; diese Patienten-</p> |



Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>der Studie LAF237-A23135 wurde die zusätzliche Gabe von Vildagliptin im Vergleich zu Placebo doppelblind randomisiert verglichen.</p> <p>In Anlehnung an die evidenzbasierte Therapieleitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) et al., 2009 [3]) ist in dieser späteren Therapiestufe alternativ auch eine intensiviertere konventionelle Therapie (ICT) mit Humaninsulin, bestehend aus einem Basal- und einem Bolusinsulin möglich:</p> | <p>gruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.</p> <p>Für Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 vorgelegt und nur die Patienten ausgewertet, die eine Vorbehandlung mit Metformin erhielten.</p> <p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine 24-wöchige, Placebo-kontrollierte Studie, in der Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit stabiler Insulindosis mit oder ohne Metformin (mind. 1500 mg täglich oder einer maximal verträglichen Dosis) und unzureichender glykämischer Kontrolle untersucht wurden. Die Patienten erhielten zweimal täglich 50 mg Vildagliptin mit Insulin und ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Interventionsarm; 228 Patienten, davon erhielten 139 Patienten Metformin) bzw. zweimal täglich Placebo und Insulin sowie ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Vergleichsarm; 221 Patienten, davon erhielten 137 Patienten Metformin).</p> <p>Der G-BA erachtet diese Studie jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist in der Tatsache begründet, dass in der Vergleichsgruppe die Anpassung der</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  <p><b>Abbildung 1: Flussdiagramm (Quelle (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) et al., 2009 [3]), relevante Therapie mit Insulin hervorgehoben)</b></p>   | <p>Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Die Patienten beider Behandlungsarme waren angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen. Dies bedeutet, dass die Metformin-Dosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte (max. 10 %-ige Dosissteigerung im Vergleich zu Baseline); Dosisanpassungen waren lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien oder bei wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten möglich. Auch ein Wechsel des Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt.</p> <p>Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle diabetische Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen und bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie zu optimieren, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, und nicht erst als Reaktion auf diese Ereignisse. Das strikte Vorgehen in der Studie LAF237A23135, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Dia-</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Die im Dossier zu Vildagliptin vorgelegte Evidenz zielt auf eine Bewertung des Zusatznutzens ab, wenn stattdessen auf der Stufe OAD/Insulin Kombinationstherapie verblieben wird.</p> <p>Für Zulassungsstudien für Diabetesmedikamente in Kombination mit Insulin fordert die EMA nach einer Stabilisierungsphase (von vorzugsweise 8 Wochen) eine stabile Hintergrundtherapie: <i>“Background treatments should generally be kept stable unless dose reductions are necessary for safety reasons (primarily reduction of insulin dose due to hypoglycaemia).“</i> (EMA European Medicines Agency, 2012 [4]) Eine Ablehnung der entsprechenden Ergebnisse aus Zulassungsstudien widerspricht § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV. (BMG Bundesministerium für Gesundheit, 2010 [2])</p> <p>Entsprechend schätzt das IQWiG in der Dossierbewertung A13-11 zu Lixisenatid <u>eben dieses Studiendesign als prinzipiell geeignet ein</u> (S. 22 IQWiG Dossierbericht A13-11):</p> <p><i>„Der pU zieht 1 Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit Basalinsulin plus Metformin heran (GetGoal-L), um einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin) durchzuführen. Die Studie entspricht dabei prinzipiell den Einschlusskriterien für die Bewertung.“</i></p> | <p>betes mellitus Typ 2. Diese Studie ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</p> <p>Für den Vergleich der Kombination Vildagliptin mit Insulin allein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin hat der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Insulin vorlegt. Es wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens insgesamt 9 Studien eingeschlossen.</p> <p>Auf der Seite der Intervention Vildagliptin plus Insulin schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 ein, die auch für den direkten Vergleich der Intervention Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin vorgelegt wurde, und wertet für den indirekten Vergleich die Teilpopulation aus, die keine Metformin-Vorbehandlung erhielt (89 im Interventions- bzw. 84 Patienten im Vergleichsarm). Auf der Seite der Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin werden 8 Studien eingeschlossen (Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999, Aviles-Santa 1999, Douek 2005 und Guigliano 1993). Dabei stellt die Studie LAF237A23135 die Verbindung zwischen dem Brückenkomparator Insulin (ohne Metformin) zu Vildagliptin plus</p> |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Eine intensivierete Insulintherapie wird dort abgelehnt (siehe S. 59/60 IQWiG Dossierbericht A13-11): „Auch schreibt der G-BA in beiden Indikationen lediglich Humaninsulin als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und gibt somit nicht regelhaft eine intensivierete konventionelle Insulin-Therapie unter (4) vor“</p> <p>Damit liegt u.E. eine uneinheitliche Bewertungspraxis eines analogen Studiendesigns im Anwendungsgebiet „Add-on zu Insulin“ vor.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Ein Studiendesign mit überwiegend konstanter Insulindosis (hier in Studie LAF237-23135) <u>sollte nicht aus formalen Gründen ausgeschlossen werden. Die Evidenz aus diesen Studien sollte bewertet werden.</u></p> <p>Erfolgt dennoch ein Ausschluss der Studie wegen der fehlenden Anpassungsmöglichkeit der Insulintherapie, so muss als angemessene Vergleichstherapie in allen entsprechenden Verfahren des G-BA <u>eine intensivierete konventionelle Therapie (ICT) mit Humaninsulin sowohl für den Nachweis des Zusatznutzens als auch der Kosten anerkannt werden</u> (siehe Argumentation Sanofi-Aventis im Lixisenatid Dossier und entsprechende Stellungnahme AZ/BMS; Verfahren 2013-03-15-D-061).</p> | <p>Insulin her. In den weiteren Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, ist eine Vergleichbarkeit des jeweiligen Brückenkomparators Insulin ggf. plus Placebo zur Referenzstudie LAF237A23135 nicht gegeben. In der Studie LAF237A23135 war die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, d.h. Insulintyp und -therapieregime durften nicht verändert und die Dosis des Insulins musste stabil gehalten werden (s.o.), wohingegen in allen anderen für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien im Verlauf der Studie eine patientenindividuelle Optimierung der Insulindosis möglich war. Da die Behandlung, die als Brückenkomparator betrachtet werden soll, somit in den jeweiligen Studienarmen offensichtlich unterschiedlich ist, liegt für den vorgelegten indirekten Vergleich kein gemeinsamer Brückenkomparator vor, der die Ähnlichkeitsannahme erfüllt. Folglich sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht valide zu interpretieren.</p> <p>Des Weiteren sind die Studien Civera 2008, Vähätalo 2007, Ryysy 2001, Mäkimmattila 1999, Douek 2005 und Guigliano 1993 nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da die untersuchten Patientenpopulationen nicht der für die Beantwortung der Fragestellung erforderlichen Zielpopulation entsprechen. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter einer Monotherapie (z.B. Giugliano 1993, Ryysy 2001 und</p> |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>Mäkimatilla 1999) oder Kombinationstherapie (z.B. Vähätalo 2007, Civera 2008, Douek 2005) mit oralen Antidiabetika keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichten. Es wurden jedoch nicht Patienten mit stabiler Insulindosis und unzureichender glykämischer Kontrolle untersucht; eine vorherige Insulintherapie war mitunter sogar als Ausschlusskriterium definiert (Studien Ryysy 2001 und Mäkimattikka 1999). Patienten, die bereits ein stabile Insulindosis erhalten haben und hiermit keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichen, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium als Patienten, die bisher nur eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) oder eine kombinierte OAD-Therapie, jedoch bisher kein Insulin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können sich unterschiedliche Therapieeffekte ergeben. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation nicht ohne weiteres gegeben.</p> <p>Bei der Studie Yilmaz 2007 handelt es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie. Im Rahmen der Studien Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999 und Guigliano 1993 war keine Optimierung der Insulintherapie hinsichtlich Wechsel des Insulintyps oder –</p> |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>therapieregimes möglich. Bei einer Insulintherapie ist es jedoch üblich, nicht nur die Insulindosis, sondern auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen und bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie zu optimieren, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, und nicht erst als Reaktion auf diese Ereignisse. Das strikte Vorgehen in diesen Studien – ebenso wie in Studie LAF237A23135 – das Therapie-regime unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diese Studien sind somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</p> <p>Ungeachtet dessen liegen für Vildagliptin in Kombination mit Insulin und ggf. Metformin keine Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/><br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 |   | In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis (mit oder ohne Metformin) zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird. |
| S.46            | <p><b>2. Akzeptanz zusätzlich vorgelegter Evidenz</b></p> <p>Der PU legt in Kodierung A2 (Add-on zu Metformin) eine Matched pairs Analyse der Klasse der DPP-4 Inhibitoren vs. Sulfonylharnstoffe vor (IMS-Datenquelle).</p> <p><b>IQWiG Argumentation</b></p> <p><i>„Im vorliegenden Dossier hat der pU zur Ergänzung eine Auswertung (IMS-Analyse) zu Vildagliptin plus Metformin aufgeführt. Der pU hat dabei auf eine systematische Aufarbeitung mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in</i></p> |   |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/><br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| S. 47           | <p><i>Studienregistern verzichtet. Die Informationsbeschaffung des pU ist zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.9.3.8) und wird deshalb nicht weiter betrachtet.“</i></p> <p><b>IQWiG Argumentation (Abschnitt 2.9.3.8)</b></p> <p><i>„Der pU legt eine retrospektive Datenbankanalyse zum Vergleich von DPP-4 Inhibitoren (mit oder ohne Metformin) gegen Sulfonylharnstoffe (mit oder ohne Metformin) vor, um die Versorgungssituation in Deutschland abzubilden. Er hat dabei auf eine systematische Aufarbeitung mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern verzichtet. Er selbst leitet keinen Zusatznutzen auf Basis dieser Untersuchung ab. Die Angaben des pU zu weiteren Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.“</i></p> <p><b>Position von AZ/BMS:</b></p> <p>Die Argumentation des IQWiG erschließt sich uns nicht. Gerade im Fall, dass mit höherwertiger Evidenz auf RCT-Ebene keine Aussage getroffen werden kann, also das IQWiG wie hier im Anwendungsgebiet A2 die vorgelegten direkten Vergleichsstudien ablehnt, sind entsprechend AM-NutzenV niedrigere Evidenzstufen zumindest zu berücksichtigen (BMG Bundesministerium für Gesundheit,</p> |   |



Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>2010 [2]). Dass der pharmazeutische Unternehmer in der Annahme eines nachgewiesenen Zusatznutzens durch direkt vergleichende RCT-Evidenz in seinem Dossier nicht explizit auch einen Zusatznutzen aufgrund der zusätzlich vorgelegten Datenbankanalyse ableitet, erscheint methodisch nachvollziehbar. Ein Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet wurde jedenfalls vom PU aufgrund der Gesamtheit der vorgelegten Evidenz abgeleitet.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Wenn an einem Ausschluss der direkt vergleichenden Evidenz auf RCT-Ebene festgehalten wird (siehe Punkt 1.2 dieser Stellungnahme), so sollte die zusätzlich vorgelegte Evidenz zumindest ergänzend bewertet werden. Die vorgelegte Matched Pairs Analyse liefert zusätzliche Informationen zur Versorgungspraxis in Deutschland. Falls die Vollständigkeit bzw. Repräsentativität der vorgelegten Evidenz aus Deutschland als fraglich beurteilt wird, so könnte dies vom IQWiG mittels Literaturrecherche belegt oder verworfen werden.</p> | <p>Siehe Ausführungen auf Seite 260.</p>            |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
| S. 60ff         | <p><b>3. Kostenberechnung</b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt bei den Kosten für Insulin die Nadeln durch die Angabe der Kosten von Fertigspritzen und Fertigpens (Modul 3, S. 118ff).</p> <p><b>IQWiG-Argumentation:</b><br/><i>„Nichtsdestotrotz sind die Kostenangaben für Metformin, Insulin und Glimperid in ihrer Größenordnung plausibel.“</i></p> <p><b>Position von AZ/BMS:</b><br/>Gemäß den Vorgaben des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sollen die maßgeblichen Kosten berücksichtigt werden. Der Paragraph lautet wie folgt:<br/><i>„Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten anzugeben. Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Maßgeblich sind die direkten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum. Bestehen bei An-</i></p> | <p>Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Kosten für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.</p> |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><i>wendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.“</i></p> <p>Der G-BA hat diese Vorgaben wortgleich in Kap. 3§ 9 Abs. 7 Satz 4 und 5.. seiner Verfahrensordnung übernommen. Für die Frühe Nutzenbewertung konkretisieren sowohl die AM-NutzenV als auch die VerfO-G-BA den Begriff der Arzneimittelkosten damit ausdrücklich als „<i>direkte Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum</i>“. Maßgeblich sind hierbei die „<i>den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten</i>“. Notwendige Verordnungen sonstiger Leistungen sind dabei zu berücksichtigen, wenn diese im Regelfall bei Anwendung des Arzneimittels entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen entstehen.</p> <p>Die wortgetreue Auslegung dieser Vorgaben zeigt, dass die Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie die Kosten für Teststreifen und Lanzetten zur Blutzuckermessung für die Feststellung der Kosten für Insulin zu berücksichtigen sind. Hierbei handelt es sich um Kosten für notwendige Verordnungen sonstiger Leistungen die bei Anwendung von Insulin <b>regelmäßig</b> entstehen. Diese Regelung fordert nicht, wie das IQWiG zu Unrecht annimmt, dass sich</p> | <p>Der G-BA hat diese Argumente berücksichtigt und mit Beschluss des G-BA vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vildagliptin unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ um die Aufnahme von Einmalnadeln zur Applikation von Humaninsulin geändert, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme (siehe Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin vom 23. Januar 2014).</p> |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>die Kostenunterschiede aus der Fachinformation selbst ergeben müssen, sondern, dass „bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation“ entstehende Kostenunterschiede zu berücksichtigen sind. Wird Insulin entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen angewendet, entstehen zusätzliche Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie Kosten für Teststreifen und Lanzetten zur Blutzuckermessung.</p> <p>Auch die teleologische Auslegung spricht für die Berücksichtigung dieser zusätzlichen Applikations- und Blutzuckertestkosten im Rahmen der Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen der Insulintherapie. Augenscheinlich bezweckt die Regelung, sämtliche Kostenunterschiede, die für die Gesetzliche Krankenversicherung mit der regelhaften Anwendung der Arzneimitteltherapien verbunden sind, abzubilden. Dahinter steht der Gedanke einen genauen Kostenvergleich zu ermöglichen, welcher auch die unmittelbaren Begleitkosten der Therapien berücksichtigt, um die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu bemessen. Auch die Rechtsprechung hat hierzu jüngst noch einmal ein umfassendes Verständnis der Kosten einer Arzneimitteltherapie angemahnt, weil das Ziel der Einsparung von Arzneimittelkosten kein Selbstzweck an sich sei, sondern Teil des übergeordneten Zieles, die Gesamtkosten der Gesetzlichen Krankenversicherung möglichst niedrig zu halten.(LSG Berlin-Brandenburg [8])</p> <p>Die Vorgaben des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind in ihrem Wortlaut</p> |   |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>umzusetzen und nicht dahingehend einzuschränken, dass selektiv nur solche Kosten Berücksichtigung finden, die die Fach- und Gebrauchsinformationen bei Insulin explizit vorsehen. So kommt das Institut zu dem sachfremden Ergebnis, dass Kosten für die zur Insulin-Applikation zwingend notwendige Einmalnadel sowie für die bei der Insulintherapie notwendige Blutzuckermessung daher nicht zu berücksichtigen seien, ohne die eine Insulintherapie aber gar nicht durchgeführt werden kann. Dieses Vorgehen führt zu einem Missverhältnis in der Abbildung der den Krankenkassen bei der Insulintherapie tatsächlich entstehenden Kosten.</p> <p>Selbst wenn man aber unter Übergehung des Wortlautes und des Zwecks des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV, für die Bemessung der Jahrestherapiekosten nur solche Kosten für die Insulintherapie berücksichtigen würde, die sich aus der Fachinformation selbst ergeben, steht die Einschätzung des IQWiG im Widerspruch zu dem Inhalt der Fach- und Gebrauchsinformationen der im Markt befindlichen Insuline. Anders als es das Institut feststellt, weisen diese für die Insulininjektion sehr wohl auf die Einmalverwendung der Nadeln hin und setzen die Möglichkeit voraus, dass der Patient seinen Blutzucker messen kann. So wird in allen Fach- und Gebrauchsinformationen zu Insulin auf einen einmaligen Gebrauch der Nadeln verwiesen: Bei Injektionslösungen wird der Einmalgebrauch aufgrund der Möglichkeit, lang- und kurzwirksames Insulin in eine Injektion auf-</p> |   |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>zuziehen und gemeinsam zu applizieren, nur umschrieben [Fach- und Gebrauchsinformation Insuman® Basal 40 I.E., (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012 [13])].</p> <p>Bei Patronen wird auf den Pen-Hersteller verwiesen, der einen einmaligen Gebrauch der Nadeln angibt. Darin heißt es explizit (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012 [14]):</p> <p><i>„Der Pen muss entsprechend den Empfehlungen des jeweiligen Pen-Herstellers verwendet werden“</i></p> <p>In den Gebrauchsanweisungen der Pens heißt es sodann (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2010 [12], Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013 [18], Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, ohne Jahr [19]):</p> <p><i>„Verwenden Sie vor jedem Gebrauch eine neue Nadel“</i></p> <p>Bei Pens wird eine neue, sterile Nadel in den Fach- und Gebrauchsinformationen explizit erwähnt (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012 [15]):</p> <p><i>„Injektionsnadeln sind nicht in der Packung enthalten“, „für jede Injektion muss eine neue sterile Nadel verwendet werden“</i></p> <p>bzw.</p> <p><i>„Verwenden Sie für jede Injektion eine neue sterile Nadel“</i></p> |   |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/><br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Auch die Möglichkeit der Blutzuckermessung wird in den Gebrauchsinformationen vorausgesetzt (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013 [17]):</p> <p><i>„Für die Gesundheit Ihres Kindes ist es wichtig, dass Ihre Blutzuckerwerte besonders sorgfältig überwacht und Unterzuckerungen (Hypoglykämien) vermieden werden.“</i></p> <p><i>„Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmungen wird Ihr Arzt [...] ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren [...] müssen“</i></p> <p><i>„Kontrollieren Sie häufig Ihren Blutzucker. Grundsätzlich müssen Sie zur Vermeidung einer Unterzuckerung mehr essen und Ihren Blutzucker überwachen.“</i></p> <p><i>„Bestimmen Sie Ihren Blutzucker und untersuchen Sie Ihren Urin auf Ketonkörper, sobald eines der oben genannten Zeichen auftritt.“</i></p> <p><i>„Erforderlichenfalls können Ihnen häufigere Blutzuckerkontrollen helfen, leichte Unterzuckerungen zu entdecken, die Sie sonst übersehen hätten. [...] Es ist ratsam, möglichst gleich nach der Einnahme von Zucker den Blutzucker zu bestimmen, um sich zu vergewissern, dass wirklich eine Hypoglykämie vorliegt.“</i></p> |   |

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Der G-BA hat im Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Linagliptin bereits Kosten von Blutzuckerteststreifen berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013 [5]). Anzumerken ist hierbei allerdings, dass nicht das kostengünstigste Produkt, sondern der mit der Gesetzlichen Krankenversicherung vereinbarte erstattete Betrag Grundlage der Kostenberechnung sein sollte. Darüber hinaus fehlen noch Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie für Lanzetten zur Blutentnahme für die Blutzuckermessung.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderungen:</b></p> <p>Bei der Insulingabe sind die durch die regelhafte Anwendung von Injektionsnadeln entstehenden Kosten zu berücksichtigen.</p> <p>Neben den Kosten der Teststreifen für die Blutzuckerselbstmessung sind auch die Kosten der Lanzetten für die Blutentnahme einzubeziehen.</p> <p>Bei Kostenberechnungen für Hilfsmittel darf analog zu den Kosten für Arzneimittel nicht nur das günstigste Produkt herangezogen werden, sondern es muss der vereinbarte Erstattungsbetrag angerechnet werden.</p> |   |



## Literaturverzeichnis

- [1] ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT (AKDÄ) 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [2] BMG BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung). *BGBI*, 2324-2328.
- [3] DEUTSCHE DIABETES GESELLSCHAFT (DDG), MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCH, A., GALLWITZ, B., HARING, H. U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., NAUCK, M., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117, 522-57.
- [4] EMA EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2012. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus* [Online]. [www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500129256](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500129256). 15.07.2013].
- [5] GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2013. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin vom 21.02.2013*. [Online]. [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21\\_AM-RL-XII\\_Linagliptin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf). [Accessed 25.06.2013].
- [6] GOKE, B., GALLWITZ, B., ERIKSSON, J., HELLQVIST, A., GAUSE-NILSSON, I. & INVESTIGATORS, D. C. 2010. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*, 64, 1619-31.
- [7] KROBOT, K. J., FERRANTE, S. A., DAVIES, M. J., SECK, T., MEININGER, G. E., WILLIAMS-HERMAN, D., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2012. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. *Curr Med Res Opin*, 28, 1281-7.
- [8] LSG BERLIN-BRANDENBURG 2011. AZ L 1 KR 184/11 ER, juris Rn. 256.
- [9] NOVARTIS PHARMA GMBH. 2012. *Fachinformation Galvus®* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 15.07.2013].

- [10] RATIOPHARM GMBH. 2010. *Fachinformation Glib-ratiopharm® S Tabletten* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].
- [11] RATIOPHARM GMBH. 2012. *Fachinformation Glimepirid-ratiopharm 1mg/2mg/3mg Tabletten* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].
- [12] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2010. *Kurzbedienungsanleitung ClikStar® (deutsch)* [Online]. <http://www.diabetologieportal.de/Patienten-und-Interessierte/Service-Center/Pen-Anleitungen-zum-Download.htm?ID=50>. [Accessed 25.06.2013].
- [13] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2012. *Fachinformation Insuman® Basal 40 I.E.* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].
- [14] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2012. *Fachinformation Insuman® Basal 100 I.E./ml in einer Patrone* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].
- [15] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2012. *Fachinformation Insuman® Basal SoloStar® 100 I.E./ml Injektionssuspension in einem Fertipen* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].
- [16] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2013. *Fachinformation Amaryl® Tabletten* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].
- [17] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2013. *Gebrauchsinformation Insuman®* [Online]. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000201/WC500033784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000201/WC500033784.pdf). [Accessed 25.06.2013].
- [18] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2013. *Kurzbedienungsanleitung TactiPen® (deutsch)* [Online]. <http://www.diabetologieportal.de/Patienten-und-Interessierte/Service-Center/Pen-Anleitungen-zum-Download.htm?ID=50>. [Accessed 25.06.2013].
- [19] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. ohne Jahr. *Kurzbedienungsanleitung SoloStar® (deutsch)* [Online]. <http://www.diabetologieportal.de/Patienten-und-Interessierte/Service-Center/Pen-Anleitungen-zum-Download.htm?ID=50>. [Accessed 25.06.2013].
- [20] SANOFI-AVENTIS U.S. LLC. 2012. *FULL PRESCRIBING INFORMATION AMARYL (glimepiride) tablets* [Online]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/020496s022lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020496s022lbl.pdf). [Accessed 15.07.2013].

## 5.8 Stellungnahme Alexander Defèr (Arzt für Allgemeinmedizin, Dresden)

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | << 20.07.2013 >>  |
| Stellungnahme zu  | << Vildagliptin/Galvus >>                                 |
| Stellungnahme von | << Alexander Defèr, Arzt für Allgemeinmedizin, Dresden >> |

In seiner Nutzenbewertung vom 27.06.2013 kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in rein formaler Herangehensweise zu dem Ergebnis, dass der Wirkstoff Vildagliptin weder in Mono- noch in Kombinationstherapie einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen hat.

Als Hausarzt mit einer großen allgemeinmedizinischen Praxis habe ich zunehmend Sorge bei derart sachfremder Bewertung von Therapien meine Patienten adäquat und entsprechend der medizinischen Notwendigkeit behandeln zu können. Deshalb nehme ich die Möglichkeit war eine Stellungnahme im Rahmen des Bewertungsverfahrens abzugeben.

Deutschland ist im hohen Maße von einem demographischen Wandel betroffen. Das Altern der heute stark besetzten mittleren Jahrgänge führt zu gravierenden Verschiebungen in der Altersstruktur. Im Ausgangsjahr 2008 bestand die Bevölkerung zu 19% aus Kindern und jungen Menschen unter 20 Jahren, zu 61% aus 20- bis unter 65-Jährigen und zu 20% aus 65-Jährigen und Älteren. Im Jahr 2060 wird bereits jeder Dritte (34%) mindestens 65 Lebensjahre durchlebt haben und es werden doppelt so viele 70-Jährige leben, wie Kinder geboren werden. (1. © Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2009, Bevölkerung Deutschlands bis 2060)

Es ist deshalb notwendig sich insbesondere mit den Problemen der Altersmedizin zu befassen. Dabei steht außer Frage, dass für ältere Diabetiker die Risiken welche sich mit wiederholter Hypoglykämie verbinden wesentlich schwerer wiegen als ein etwas schlechterer HbA1c Wert. Ebenso unstrittig ist die Problematik der zunehmenden renalen Insuffizienz im Alter.

Genau für dieses Patientenkollektiv zeigen die DPP-4 Hemmer und bezüglich der renalen Insuffizienz insbesondere Vildagliptin, einen überragenden Zusatznutzen. Seit Oktober 2011 hat die EMA keine Bedenken mehr gegen den Einsatz von Vildagliptin bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Getestet wurde Vildagliptin sogar bei Dialysepatienten (50 mg/Tag).

Dagegen ist Metformin bei renaler Insuffizienz wegen der Gefahr der Lactacidose **kontraindiziert**. 2011 wurden dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 12 Laktatazidosen unter Metformin berichtet, darunter 5 mit Todesfolge. Insgesamt sind dort 184 Berichte zu Laktatazidosen unter Metformin, davon 72 tödliche dokumentiert.

(2. arznei-telegramm®, 2012, Jg. 43, Nr. 1)

Die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid (Euglucon u.a.) und Glimpirid (Amaryl u.a.) sind in gleicher Weise mit Hypoglykämien bei Niereninsuffizienz assoziiert. Auf ihren Einsatz sollte bei Niereninsuffizienz verzichtet werden.

(3. C. Hasslacher und W. Wittmann, Dtsch Med Wochenschr 128, 2003: 253-256)

(4. A. Holstein u.a.: European Journal of Clinical Pharmacology 59, 2003: 91-97nz)

Das Sulfonylharnstoffe auch bei intakter renaler Leistung Hypoglykämien auslösen können wird vom IQWiG völlig außer Acht gelassen. Hier wird für Vildagliptin in überzeugender Weise ein Zusatznutzen durch Studiendaten belegt.

(5. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy

E. Ferrannini et al, Diabetes, Obesity and Metabolism, 11, 2009, 157–166

Ebenso klar und überzeugend sind die Studiendaten zur Gewichtsneutralität von Vildagliptin.

(6.Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study

D.R.Matthews,*Diabetes, ObesityandMetabolism*12:780–789,2010.)

Abschließend ist festzustellen, dass die rein formale Bewertung von Medikamenten bezüglich Ihres Nutzens durch das IQWiG, sachlich und fachlich falsch ist und nicht einer Bewertung nach dem internationalen wissenschaftlichen Standard entspricht. Bei einer Umsetzung der vom IQWiG gegebenen Empfehlungen wird zukünftig eine leitliniengerechte Therapie von Patienten nicht mehr möglich sein. Gerade darauf haben die Patienten aber bei aller Beachtung von Wirtschaftlichkeit einen gesetzlich festgelegten Anspruch.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| Vildagliptin kann im Gegensatz zu Metformin und Sulfonylharnstoffen in allen Stadien der Niereninsuffizienz, einschließlich Dialysepflicht eingesetzt werden |   |
| Belegt ist ebenso ein Zusatznutzen hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien durch Vildagliptin  | <p>Insgesamt ist eine valide Bewertung der Ergebnisse zu symptomatischen sowie zu schweren Hypoglykämien auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Vildagliptin bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende/schwere/nicht-schwere bestätigte Hypoglykämien, Gesamtrate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse) lässt sich daher insgesamt nicht ableiten.</p> |
| Ein weiterer belegter Zusatznutzen ist die nachgewiesene Gewichtsneutralität bei Gabe von Vildagliptin   | Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.   |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. ©Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2009, Bevölkerung Deutschlands bis 2060
2. *arznei-telegramm*®, 2012, Jg. 43, Nr. 1
3. C. Hasslacher und W. Wittmann, *Dtsch Med Wochenschr* 128, 2003: 253-256
4. A. Holstein u.a.: *European Journal of Clinical Pharmacology* 59, 2003: 91-97
5. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy  
E. Ferrannini et al, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11, 2009, 157–166
6. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study  
D.R. Matthews, *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12: 780–789, 2010.

## 5.9 Stellungnahme PD Dr. Sigrun Merger (Universität Ulm)

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | << 21.07.2013 >>                                    |
| Stellungnahme zu  | << Vildagliptin/Galvus >>                           |
| Stellungnahme von | << <i>PD Dr. Sigrun Merger (Universität Ulm)</i> >> |



Von: [Signun Merger](#)  
An: [nutzenbewertung35a@ig-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@ig-ba.de)  
Thema: Stellungnahme Vildagliptin-2013-04-01-D049  
Datum: Sonntag, 21. Juli 2013 23:28:33

---

Aus der Sicht des klinisch tätigen Diabetologen sind in der Bewertung des Vildagliptins folgende Punkte nicht ausreichend berücksichtigt worden:

Metformin gehört zur Standardmedikation für Patienten mit Diabetes mellitus Typ2. Leider gibt es viele Patienten, bei denen Metformin nicht eingesetzt werden kann:

1. Metformin ist bei Pat. mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht zugelassen, als cutoff-Wert ist eine Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von 60 ml/min festgelegt. Pat. die diese Nierenfunktion unterschreiten, können daher wegen möglicher schwerer Komplikationen (z.B. Laktatazidose) nicht mit Metformin behandelt werden. Vildagliptin ist für Pat. auch mit eingeschränkter Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit zugelassen. Die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung mit GFR < 60 ml/min lag 1999–2004 bei den 20- bis 59-Jährigen bei 33,8 % wenn nur Diabetes vorlag und 43 % bei Patienten, die sowohl an Diabetes als auch an Bluthochdruck litten, bei Pat. über 70 Jahre ist der Prozentsatz weit höher (*Allan J Collins, et. al: Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. In: American Journal of Kidney Diseases. 53, Nr. 3 Suppl 3, 2009, S. S71-77.*) Damit sind in Deutschland bei einer geschätzten Zahl von mehr als 8 Mio. Diabetikern mehr als 3,5 Mio. Pat. wegen ihrer Nierenfunktionsstörung nicht mit Metformin behandelbar, für Vildagliptin besteht hier keine Einschränkung und somit ein Zusatznutzen.
2. Metformin ist bei Pat. vor operativen Eingriffen bzw. vor Kontrastmittelgaben nicht zugelassen, während für Vildagliptin keine Einschränkungen bestehen. Besonders während und nach einem operativen Eingriff verschlechtert sich die Blutzuckereinstellung durch die in diesem Zusammenhang ausgeschütteten Stresshormone. Eine Metformin-Pause kann in der Umstellungsphase zu einer Verschlechterung der Einstellung mit z.B. verzögerter Wundheilung führen mit zusätzlichen Therapiekosten (erhöhtes Infektionsrisiko, Infektionen mit Antibiotikabedarf, erforderliche Reoperationen bei Infekten). Auch hier ist es wichtig, dass zusätzlich zum Metformin weitere Medikamente wie das Vildagliptin zur Verfügung stehen.

Sulfonylharnstoffe zeigen in neuen Untersuchungen viele Nachteile, die den weiteren Einsatz bei den meisten Pat. fraglich erscheinen lassen und nur als Reservemedikament eingesetzt werden sollten:

1. Sulfonylharnstoffe weisen im Vergleich zu anderen Diabetesmedikationen einer um 21% höhere Todesfallrate auf, hier sind besonders Herzinfarkte und Schlaganfälle ursächlich, oft ausgelöst durch Unterzuckerungen bei den Pat. (*Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in Annals of Internal Medicine 2012; 157: 601-10.*)
2. Mit Ausnahme von Repaglinid sind alle Sulfonylharnstoffe bei Pat. mit Nierenfunktionseinschränkungen (GFR<30 ml/min) gleichfalls nicht zugelassen.
3. Die Therapie mit Sulfonylharnstoffen führt zu gehäuften Unterzuckerungen mit nachfolgenden Notarzteinsätzen und stationären Aufenthalten, die große Folgekosten nach sich ziehen. Auch sind häufige Hypoglykämien mit einem deutlich erhöhten Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle, Demenz, Alzheimer und Parkinson verknüpft, was den Einsatz besonders bei älteren Pat. gefährlich macht.
4. Sulfonylharnstoffe führen zum Verlust von Insulin produzierenden Zellen, machen daher nach relativ kurzer Behandlungsdauer eine Insulintherapie erforderlich. Im Gegensatz dazu sind für Vildagliptin protektive Aspekte der Insulin produzierenden Zellen beschrieben, so dass ein rasches Versiegen der körpereigenen Insulinproduktion nicht zu erwarten ist.
5. Sulfonylharnstoffe steigern die bei Pat. mit Diabetes mellitus Typ2 ohnehin bereits

vorhandenen erhöhten Insulinspiegel und damit die verminderte Insulinwirkung, was zur Gewichtszunahme und damit zur Verschlechterung der Insulineinstellung führt. Nach Versagen der Sulfonylharnstofftherapie sind dadurch sehr hohe Insulindosen erforderlich, um eine ausreichende Diabeteseinstellung zu gewährleisten mit deutlich höheren Kosten und erneut der deutlich erhöhten Gefahr an schweren Unterzuckerungen. Vildagliptin senkt dagegen die Insulinspiegel durch Verminderung des Insulinbedarfs, es löst keine Unterzuckerungen aus und führt nicht zur Gewichtszunahme.

Insulin ist bei Pat. mit Diabetes mellitus Typ2 ebenfalls mit Risiken verbunden, die sich durch Anwendung von Gliptinen senken lässt:

Insulin ist nur erfolgreich einzusetzen, wenn der Pat. ausreichend schulbar und bereit ist, die Insulintherapie auch täglich nach den wechselnden Erfordernissen anzuwenden. Dies ist leider bei vielen Pat. nicht durchführbar (z.B. Pat. in Pflegeheimen,...). Bei diesen Pat. besteht eine große Gefahr der schweren Unterzuckerungen kombiniert mit deutliche überhöhten Blutzuckerwerten und den daraus resultierenden Folgekomplikationen. Darüber hinaus ist der Insulinbedarf bei Pat. mit Diabetes mellitus Typ2 oft sehr hoch, so dass die Kosten der oralen Therapie z.B. mit Vildagliptin deutlich übersteigen ohne die dazukommenden Kosten für Notarzteinsätze, Behandlung der Komplikationen... Bei Pat. mit Nierenfunktionsstörungen ist darüber die Halbwertszeit der Insuline deutlich verlängert mit Vergrößerung des Risikos auf schwere Unterzuckerungen. Vildagliptin führt zur Senkung des Insulinbedarfs, viele Pat. benötigen sogar kein Insulin mehr und haben daher ein geringeres Risiko auf Unterzuckerungen.

Vildagliptin wird über die Niere hydrolytisch abgebaut, das heißt es führt nicht zu einer Medikamenteninteraktion mit Wirkverstärkung, Verlängerung der Halbwertszeit anderer Medikamente (*Holbein et al. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2009) 5(3):225-241 Fachinformation Galvus*) mit den sich daraus ergebenden Riskokonstellationen für die Pat.

Zusammengefasst zeigt Vildagliptin in sehr vielen Bereichen einen klinisch relevanten Zusatznutzen für eine sehr große Zahl von Patienten mit Diabetes mellitus Typ2.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. S. Merger  
Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Innere Medizin I  
Sektion Endokrinologie und Diabetologie  
Universität Ulm  
89081 Ulm

## Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

4Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin, Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

## 5.10 Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | << 22. Juli 2013 >>                       |
| Stellungnahme zu  | << Vildagliptin >>                        |
| Stellungnahme von | << Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)>> |

### **DDG-Stellungnahme zu den IQWiG Berichten zur Nutzenbewertung der DPP-4 Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin sowie die Fixdosiskombinationen mit Metformin**

Das IQWiG kommt in seinen Nutzenbewertungen der DPP-4 Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin sowie deren Fixdosiskombinationen mit Metformin zu den folgenden Bewertungen:

Für Saxagliptin und Vildagliptin wurde in keiner einzigen Indikation ein Zusatznutzen belegt (1,2).

Für Sitagliptin ergab sich in der freien Kombination als Add-on zu Metformin gegenüber der Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) für das Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, gegenüber der Vergleichstherapie Metformin plus Glipizid, für das gleiche Therapieziel bei Männern einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, bei Frauen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens jedoch beträchtlich ist. Für alle anderen Indikationen wurde kein Zusatznutzen belegt (3).

Für Sitagliptin und Vildagliptin in der jeweiligen Fixdosiskombination mit Metformin wurde in keiner einzigen Indikation ein Zusatznutzen belegt (4,5).

Für die Saxagliptin-Metformin-Fixdosiskombination wurde für die neue Indikation der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff aus rein formalen Gründen kein Zusatznutzen gesehen (6). In einer früheren Bewertung dieser Fixdosiskombination hatte das IQWiG im Vergleich zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff oder einer Anwendung der Fixdosiskombination zusammen mit Insulin keinen Beleg für einen Zusatznutzen attestiert (7). Der G-BA hatte sich dieser Entscheidung jedoch nicht angeschlossen und zumindest einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen der Fixdosiskombination gegenüber einer Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) gesehen (8).

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt die Einschätzungen des IQWiG in den meisten Punkten nicht und sieht einen Zusatznutzen für die DPP-4 Inhibitoren und deren Fixdosiskombinationen mit Metformin in einem breiteren zugelassenen Indikationsspektrum.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Aus Sicht der DDG gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen der DPP-4-Inhibitoren als Add-on Therapie zu Metformin zur Erreichung des individuellen Therapieziels unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme, gegenüber Sulfonylharnstoff-Derivaten. Dies gilt nicht nur für das Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung, sondern auch für alle anderen Therapieziele, da die Hypoglykämieinzidenz unter Sulfonylharnstoffen unabhängig vom HbA1c Ausgangswert und der Sulfonylharnstoffdosis ist (9). Sämtliche Studien, die über ein oder zwei Jahre die Wirksamkeit und Sicherheit der Add-on Therapie von einem DPP-4 Hemmer zu einer bestehenden Metformintherapie mit der eines Sulfonylharnstoffs als Add-on verglichen haben, zeigten bei Nichtunterlegenheit für die DPP-4 Inhibitoren einen klaren Vorteil bezüglich der Hypoglykämieinzidenz und der Gewichtsentwicklung (10-16). Die Daten dieser Studien zeigen trotz unterschiedlicher Patientenpopulationen und verabreichten Sulfonylharnstoffen als Vergleichstherapie mit unterschiedlichen Titrationsstufen eine sehr große Ähnlichkeit und Homogenität der Ergebnisse mit den oben genannten Vorteilen für die DPP-4 Hemmer. Somit ist für die freien Kombinationen von Metformin und DPP-4 Inhibitoren aus Sicht der DDG ein klarer Vorteil evident belegt. Hierzu verweist die DDG auch auf ihre vorangegangenen Stellungnahmen zur Nutzenbewertung von Linagliptin und zur Fixdosiskombination Saxagliptin-Metformin (17-18).</p> | <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden insgesamt vier direkt vergleichende Studien (LAF237A2308, LAF237AFR03, Jeon 2011 und LAF237ADE06T) zum Nachweis eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) vorgelegt.</p> <p>Diese Studien werden wie folgt bewertet: Studie LAF237A2308</p> <p>In dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen 104-wöchigen Studie wurde eine Intervention von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination aus Metformin und dem Sulfonylharnstoff Glimepirid bei Patienten im Alter von 18 bis 73 Jahren mit unzureichender Monotherapie mit Metformin (mit maximal verträglicher Dosis von 1500 mg Metformin täglich) verglichen. Als Kriterium für eine unzureichende Blutzuckereinstellung wurde ein HbA1c-Wert von &gt; 6,5 % und ≤ 8,5 % gewählt. Die Patienten im Interventionsarm (1562 Patienten) erhielten 50 mg Vildagliptin 2-mal täglich und Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mind. 1500 mg täglich; im Vergleichsarm (1556 Patienten) erhielten Patienten Glimepirid einmal täglich in einer Dosierung von 2 mg, 4 mg oder 6 mg und Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung. Die Initialdosis des Sulfonylharnstoffes Glimepirid betrug für alle Patienten 2 mg, die Titration dieses Wirkstoffes zur nächsten Dosisstufe von</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>4 mg und bis zu 6 mg täglich erfolgte zu Woche 4 und 8 oder zu jeder weiteren Visite, wenn der Nüchtern-Blutglukose Wert &gt; 100 mg/dl (entsprechend &gt; 112 mg/dl Plasmaglukose) betrug und eine Titration nicht aufgrund des Hypoglykämierisikos kontraindiziert erschien. 417 der 1556 Patienten im Vergleichsarm (Glimepirid-Arm) erhielten über den gesamten Studienverlauf eine konstante Glimepirid-Dosis von 2 mg pro Tag. Mit einer Initialdosis von 2 mg und einer schrittweisen Dosiserhöhung um jeweils 2 mg auf ggf. bis zu 6 mg erfolgte in dieser Studie eine intensive Titration des Sulfonylharnstoffes Glimepirid. Auch wenn die Gabe dieser Initialdosis bzw. eine Dosissteigerung um jeweils 2 mg aus den Angaben in der Fachinformation ableitbar ist, erscheint es fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle Patienten geeignet ist. Gemäß Fachinformation wird empfohlen, die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosierung zu beginnen und in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechsellage schrittweise die Dosis zu erhöhen. Dies schließt auch eine Initialdosis von 1 bis 2 mg ein, so dass für einen Teil der Patienten eine Initialdosis von 1 mg ausreichend gewesen wäre. Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass im Verlauf der anschließenden Titration eine Dosis von 3 mg oder 5 mg für einen Teil der Patienten die erforderliche Dosis für eine adäquate Blutzuckerkontrolle dargestellt hätte und somit ein Teil der Patienten durch fehlende Titration ggf. unterdosiert war, bzw. durch eine Dosiserhöhung um ausschließlich 2 mg auf eine Tagesdosis von 4 mg oder 6 mg überdosiert war. Somit war eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten einer zulassungskonformen Glimepirid-</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>Dosierung in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von &gt; 100 mg/dl (entsprechend 112 mg/dl Plasmaglukose), ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit ebenfalls noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei 7,3 %, bei 50 % der Patienten ≤ 7,2 % und somit bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung, insbesondere vor dem Hintergrund des straffen Titrationsschemas, angezeigt war.</p> <p>Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffes Glimепirid erfolgte, wird die Studie LAF237A2308 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.</p> <p>Zu den Ergebnissen der Studie:</p> <p>Mortalität und Morbidität</p> <p>Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimепirid in Kombination mit Metformin</p> |



| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbruchern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> <p>Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Die vorgelegten Daten zur Lebensqualität (SF-36: PCS = Physical Component Summary und SF-36 MCS = Mental Component Summary) ergaben keinen Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Vildagliptin in Kombination mit Metformin lässt sich somit aus den vorgelegten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ableiten.</p> |



| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p><b>Nebenwirkungen</b></p> <p>In der Studie traten im Vildagliptin-Arm nicht schwere Hypoglykämien (bestätigte Hypoglykämien, Blutglukosewert &lt; 50 mg/dl; Grad 1 Hypoglykämien mit oder ohne spezifische Behandlungsfolge, ohne Fremdhilfe) gegenüber dem Glimperid-Arm statistisch signifikant seltener auf (34 (2,2 %) vs. 266 (17,5 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,09; 0,18], p &lt; 0,001). Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Wie bereits ausgeführt, wurde mit einer Initialdosis von 2 mg und der schrittweisen Dosiserhöhung um jeweils 2 mg eine intensive blutzuckersenkende Therapie verfolgt, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden sein kann, insbesondere vor dem Hintergrund des niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes von durchschnittlich 7,3 %. Darüber hinaus konnte eine Titration des Sulfonylharnstoffes ab einem Blutglukose-Wert, der bereits im unteren anzustrebenden Bereich liegt (&gt; 100 mg/dl Blutglukose, entsprechend 112 mg Plasmaglukose), erfolgen. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein schnelles Absinken des HbA1c-Wertes in den ersten 16 Wochen im Glimperid-Arm zu beobachten (mittlerer HbA1c-Wert = 6,6 % zu Woche 16). Im Vildagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Vildagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein; diese war im Ver-</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>gleich zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Es ist anzunehmen, dass die stärker ausgeprägte Blutzuckersenkung und damit das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie im Glimepirid-Arm nicht allein auf die verwendeten Wirkstoffe, sondern auch auf intensive Glimepirid-Titration in der Anfangsphase der Studie zurückzuführen ist. Auf die gemäß Studienprotokoll ausschließlich mögliche Initialdosis von 2 mg Glimepirid, die nicht die gemäß Fachinformation ebenfalls mögliche Minimaldosis von 1 mg berücksichtigt, kann das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien im Glimepirid-Arm bereits in den ersten vier Wochen der Studie zurückgeführt werden. Auch im weiteren Verlauf der Studie traten weiterhin kontinuierlich Hypoglykämien, insbesondere im Glimepirid-Arm, auf; allerdings war die deutlich stärkere Blutzuckersenkung unter Glimepirid im Vergleich zu Vildagliptin ebenfalls über den gesamten Studienverlauf bis zum Studienende sichtbar. Im Glimepirid-Arm führten Hypoglykämien bei 14 Patienten zu einem Studienabbruch, wohingegen im Vildagliptin-Arm kein Patient die Therapie aufgrund eines hypoglykämischen Ereignisses abbrach.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen. So wurde zum einen eine Auswertung der Teilpopulation mit konstanter Glimepirid-Dosis von 2 mg vorgelegt um zu zeigen, dass das gewählte Titrationsschema der Studie keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu Hypoglykämien hat. Da die Variable „Glimepirid-Dosis“ sich erst im Verlauf der Studie ergeben hat und damit ab-</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>hängig von der Behandlung war, entsteht ein deutliches Ungleichgewicht bezüglich der Patientenzahl zwischen der Interventions- und der Kontroll-Gruppe. Da die zu vergleichenden Gruppen auf Basis einer nicht-zufälligen Selektion der Patienten (individuelles Therapieansprechen) gebildet wurden, handelt es sich bei dieser Auswertung nicht mehr um einen randomisierten Vergleich von Vildagliptin mit Glimperid.</p> <p>Auch die zusätzlichen Auswertungen zu Hypoglykämien mit Adjustierung nach dem zuletzt gemessenen HbA1c-Wert mit dem Ziel, die Unabhängigkeit des Auftretens von Hypoglykämien gegenüber dem vorliegenden HbA1c-Wert zu belegen, sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da auch hier die Behandlung das adjustierende Merkmal beeinflusst haben kann; zudem sind diese Analysen auf den Zeitpunkt 18 Wochen nach Studienbeginn beschränkt. Darüber hinaus ist der HbA1c-Wert zwar für eine vergleichende Einschätzung der mittleren Blutzuckerläufe zwischen den Behandlungsgruppen der zurückliegenden 8 – 12 Wochen geeignet, jedoch nicht als adjustierender Faktor auf individueller Patientenebene, da der HbA1c-Wert zu einem festgesetzten Zeitpunkt (hier 18 Wochen) nur bedingt Aussagen über den zu diesem Zeitpunkt aktuellen Blutzuckerwert zulässt.</p> <p>Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den vorgelegten Daten nicht ableiten, da die in der Studie verwendete Operationalisierung nicht geeignet war, schwere Hypoglykämien von nicht schweren Hypoglykämien mit ausreichender Sicherheit voneinander abzugrenzen bzw. tatsächlich nur schwere Hypoglykämien</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|
|                      | <p>mien zu erfassen. Gleichzeitig wurden auch hypoglykämische Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen (wie neurologische Ausfälle, Koma) oder medizinischen Maßnahmen (z.B. Glukoseinfusion) verbunden waren. Dies gilt auch für die in der Studie als SUE klassifizierten Hypoglykämien, bei denen Fremdhilfe erforderlich war, ohne dass es sich hierbei um medizinische Maßnahmen handeln musste. Insgesamt ist eine valide Bewertung der Ergebnisse zu symptomatischen sowie zu schweren Hypoglykämien auf Basis dieser Daten nicht möglich.</p> <p>Für die anderen im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Ein Zusatznutzen von Vildagliptin in Kombination mit Metformin bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende/schwere/nicht-schwere bestätigte Hypoglykämien, Gesamtrate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse) lässt sich daher insgesamt nicht ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau kann somit auf Basis der Studie LAF237A2308 insbesondere im Hinblick auf die beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der straffen Therapieintensivierung im Glimperidarm und der ungeeigneten Operationalisierung von schweren Hypoglykämien sowie aufgrund fehlender Langzeitda-</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|
|                      | <p>ten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit keine Aussage zum Zusatznutzen von Vildagliptin in der Kombination mit Metformin, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid)) getroffen werden.</p> <p>Die Studien LAF237AFR03, Jeon 2011 und LAF237ADE06T sind aus folgenden Gründen ebenfalls nicht für eine Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit Metformin, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit Metformin) geeignet:</p> <p>Studie LAF237AFR03</p> <p>Bei der Studie LAF237AFR03 handelt es sich um eine 24-wöchige, offene, multizentrische randomisierte Studie. In dieser Studie wurden ausschließlich ältere Patienten im Alter von 65 bis 80 Jahren mit unzureichender Metformin-Monotherapie (mit maximal verträglicher Dosis in den letzten 3 Monaten) eingeschlossen. 22 Patienten wurden dem Interventionsarm mit einer Intervention von Vildagliptin 50 mg in Kombination mit 1000 mg Metformin 2 mal täglich zugeordnet und 23 Patienten dem Vergleichsarm, in dem eine Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum („herkömmliche The-</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|
|                      | <p>rapie“), welches in Kombination verschrieben werden konnte, erfolgte. Nach der Randomisierung in den Vergleichsarm wählte die behandelnde Person nach eigenem Ermessen unter einem der möglichen Kombinationspartner (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone oder Acarbose). Lediglich 6 der 23 Patienten erhielten eine Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glimpirid) und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt für die vorliegende Fragestellung nur die Ergebnisse dieser 6 Patienten im Vergleichsarm dar. Da die Zuweisung zu den unterschiedlichen Therapiealternativen jedoch nicht zufällig erfolgte, ist die Strukturgleichheit der Glimpirid-Gruppe im Vergleich zur Vildagliptin-Gruppe bei dieser Art der Auswertung nicht mehr gewährleistet. Die Ergebnisse für diese geringe Patientenzahl sind somit nicht valide interpretierbar.</p> <p>Des Weiteren war ein Einschlusskriterium für die Studie ein HbA1c-Wert von &gt; 6,5%. Dieser Wert liegt am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen HbA1c-Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten, insbesondere in Anbetracht des hohen Patientenalters, überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war, da für Patienten höheren Alters laut Leitlinien ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 % und 8 % als sinnvoll erachtet wird. .</p> <p>Jeon 2011</p> <p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene,</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>monozentrische, 32-wöchige Studie, in der Patienten untersucht wurden, die hinsichtlich ihrer Diabetes mellitus Erkrankung therapienaiv waren oder eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum (z.B. Glimepirid 2 mg bis 4 mg pro Tag oder Metformin 500 mg bis 1000 mg täglich für weniger als 6 Monate) erhielten.</p> <p>Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet, da sowohl therapienaive als auch Patienten eingeschlossen wurden, die auf eine Monotherapie mit oralen Antidiabetika (Glimepirid oder Metformin) für weniger als 6 Monate eingestellt waren. Therapienaive Patienten oder Patienten, die mit einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt wurden, entsprechen jedoch nicht der Zielpopulation (Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist). Diejenigen Patienten, die mit Metformin vorbehandelt wurden, erhielten in der Vorbehandlung eine Tagesdosis von 500 mg bis 1000 mg Metformin. Dies entspricht lediglich 17 % bis 33 % der maximal zugelassenen täglichen Metformin-Dosis von 3000 mg. Es ist davon auszugehen, dass diese geringen Metformin-Dosierungen nicht für alle Patienten auch die maximal verträgliche Dosis darstellen, so dass auch diese Patienten nicht der Zielpopulation entsprachen. Des Weiteren erfolgte die Dosierung des Sulfonylharnstoffes nicht zulassungskonform. Die Glimepirid-Initialdosis zu Studienbeginn betrug 4 mg. Gemäß Fachinformation beginnt bei Patienten, die mit der maximalen Tagesdosis von</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>Metformin alleine keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erreichten, die Behandlung mit Glimperid mit einer niedrigen Dosis, die in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise erhöht wird. Bei einer zugelassenen Dosierung von 1 bis zu maximal 6 mg stellt eine Gabe von 4 mg keine niedrige Dosis dar.</p> <p>LAF237ADE06T</p> <p>In diese randomisierte, offene, monozentrische 24-wöchige Studie wurden insgesamt 45 Patienten im Alter von 30 bis 80 Jahren eingeschlossen, bei denen gemäß Einschlusskriterium „trotz einer Metformin-Monotherapie in einer stabilen, maximalen oder maximal verträglichen Dosis keine ausreichende Blutzuckerkontrolle“ erreicht wurde. Es finden sich jedoch keine Angaben zur Dosierung der Metformin-Behandlung der Patienten vor der Randomisierung. Nach der Randomisierung erhielten alle Patienten eine tägliche Dosis von 2000 mg Metformin (zwei mal tägliche Gabe der Fixkombination Vildagliptin 50 mg/Metformin 1000 mg ohne zusätzliche Metformin-Gabe im Interventionsarm; Glimperid 1 mal täglich 1 - 4 mg plus 1000 mg Metformin zwei mal täglich im Kontrollarm), unabhängig von ihrer jeweiligen Metformin-Dosierung vor Studienbeginn. Es erscheint fraglich, ob alle Patienten vor Studienbeginn tatsächlich eine Dosierung von genau 2000 mg erhalten haben, oder auch deutlich höhere oder niedrigere Metformin-Dosierungen erhielten. Des Weiteren ist somit auch nicht auszuschließen, dass für einen Teil der Patientpopulation die maximal verträgliche Metformin-Dosierung, unter der keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden konnte,</p> |



Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
|   | <p>deutlich &gt; 2000 mg betrug. Damit entspricht die untersuchte Patientenpopulation nicht der Zielpopulation. Somit ist auch die Studie LAF237ADE06T nicht geeignet, die vorliegende Fragestellung zu beantworten.</p> <p>Da die Studien LAF237AF03, Jeon 2011 und LAF237ADE06T nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet sind, wurde die im Dossier vorgelegte Meta-Analyse der Studien LAF237A2308, LAF237AF03, Jeon 2011 und LAF237ADE06T nicht berücksichtigt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegt für Vildagliptin in Kombination mit Metformin, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit Metformin) vor.</p> |
| <p>Für die Fixdosiskombinationen Metformin plus DPP-4 Inhibitor wird vom IQWiG vor allem aus formalen Gründen kein Zusatznutzen gesehen. Dies hängt vor allem mit der Auswahl und Titration der Sulfonylharnstoffe in den entsprechenden Studien zusammen. Die von den Herstellern in deren Dossiers angestrebten Brückenvergleiche werden vom IQWiG ebenfalls aus formalen Gründen nicht akzeptiert. Das IQWiG lässt in seiner Betrachtung aber völlig außer Acht, dass die freien Kombinationen von Metformin und einem DPP-4 Inhibitor sich bezüglich ihrer Pharmakodynamik und Pharmakokinetik nicht von den Fixdosiskombinationen unterscheiden und die vom IQWiG bemängelten Metformin-Dosisunterschiede in der Praxis bei den bezüglich ihres Körpergewichts heterogenen behandelten Patienten keine klinische Rolle spie-</p> | <p>Siehe Ausführungen Seite 197 ff.</p>  |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>len. Im Gegensatz dazu ist jedoch die Möglichkeit einer Therapie mit einer Fixdosiskombination für den Patienten ein patientenrelevanter Vorteil vor allem für die Sicherheit, Therapieadhärenz und Lebensqualität.</p>   |  |
| <p>Für die Monotherapie mit DPP-4 Inhibitoren fordert das IQWiG die Durchführung von Studien mit Patienten, die Kontraindikationen gegen Metformin oder eine Metforminunverträglichkeit haben. Die DDG weist darauf hin, dass aus wissenschaftlichen Gesichtspunkten solche Studien nicht durchführbar sind, da das Kriterium der Metforminunverträglichkeit nicht klar definiert und abgegrenzt werden kann und damit die geforderten Studienpopulationen nicht zu rekrutieren sind. Hinzu kommt, dass es keine Hinweise dafür gibt, dass Patienten mit Metforminunverträglichkeit grundsätzlich andere pathophysiologische Mechanismen ihres Typ-2-Diabetes aufweisen, die zu einer veränderten Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkung von DPP-4 Inhibitoren oder Vergleichstherapien führen würden. In Anbetracht der Hypoglykämiegefahr, die durch die voraussehbar geforderte Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid und Glimepirid) gegeben ist, würden solche zusätzlichen Studien auch nur schwer ethisch zu rechtfertigen und zu genehmigen sein.</p> | <p>Die Anwendungsvoraussetzung von Vildagliptin in der Monotherapie gemäß Zulassung ist eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber Metformin. Eine Metformin-Unverträglichkeit könnte beispielsweise durch nicht tolerierbare persistierende gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle geprägt sein.</p> <p>Die Einschlusskriterien der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie LAF237A2310) lassen jedoch darauf schließen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Metformin-Kontraindikation aufwies. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin in der Studie (ab Woche 24) vorgesehen. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt und entspricht nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation. Dies gilt ebenfalls für die zwei vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien zum Vergleich von Glimepirid gegenüber Gliclazid (GUIDE und Kaneko 1993), zu denen der pharmazeutische Unternehmer die Subgruppenergebnisse der nur mit Diät vorbehandelten Patienten in den indirekten Vergleich einschließt.</p> <p>Patienten, die bereits einen Therapie-Versuch mit Metformin durchlaufen haben und Metformin aufgrund von nicht tolerierba-</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
|   | <p>ren Nebenwirkungen abgesetzt haben, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium als Patienten, die ohne Vorbehandlung Vildagliptin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können sich unterschiedliche Therapieeffekte ergeben. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation, die eine Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweist, nicht gegeben. Dieser Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht erfolgt.</p> <p>Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung. Da die Mehrheit der Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufwies und somit in den Studien nicht zulassungskonform behandelt wurde, erachtet der G-BA die Studien des indirekten Vergleiches als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Vildagliptin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).</p> |
| <p>Darüber hinaus gibt es Vorteile der DPP-4 Inhibitoren bei schwerer Niereninsuffizienz gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten, bei denen letztere sogar kontraindiziert sind. Die DPP-4 Inhibitoren haben aus diesem Grund eine Erweiterung ihrer Zulassungen bei Nierenfunktionseinschränkung erhalten (19-23). Im Übrigen verweist die DDG auf ihre vo-</p> | <p>Siehe Ausführungen Seite 197 ff.</p>   |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>rangegangenen Stellungnahmen zu Vergleichen zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffderivaten, besonders auch auf den möglichen Zusatznutzen bezüglich des allgemeinen- und kardiovaskulären Sicherheitsprofils der DPP-4 Inhibitoren (17,18,24-27).</p>  |   |
| <p>Bezüglich der Kombinationsmöglichkeit der DPP-4 Inhibitoren mit einer Insulintherapie verweist die DDG auf die bereits erfolgte Stellungnahme zur Fixdosiskombination Saxagliptin-Metformin (17) und auf den klinischen Sachverhalt, dass für schwerer schulbare und weniger therapiekompetente Patienten mit einer Kombinationstherapie mit Metformin und Basalinsulin bei nicht ausreichend guter Einstellung unter dieser Therapie die Therapieeskalation Metformin plus DPP-4 Inhibitor plus Basalinsulin sicherer und leichter durchführbar ist, als eine Therapie mit Metformin und einer Insulintherapie mit Basal- und Bolusinsulingaben oder einer anderen Intensivierung der Insulintherapie. Auch die Hypoglykämiegefahr und die Insulindosen sind in der alltäglichen Praxis bei der Kombination Metformin plus DPP-4 Inhibitor plus Basalinsulin geringer (28-31).</p> | <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden in dieser Patientengruppe für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden und zum anderen Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin allein behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin plus Humaninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie; diese Patientengruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.</p> <p>Für Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 vorgelegt und nur die Patienten ausgewertet, die eine Vorbehandlung mit Metformin erhielten. Bei dieser Studie handelt es sich um eine 24-wöchige, Placebo-kontrollierte Studie, in der Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit stabiler Insulindosis mit oder ohne Metformin (mind. 1500 mg täglich oder einer maximal verträglichen Dosis) und unzureichender glykämischer Kontrolle untersucht wurden. Die Patienten erhielten zweimal täglich 50 mg Vildagliptin mit Insulin und ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Interventionsarm; 228 Patienten,</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|
|                      | <p>davon erhielten 139 Patienten Metformin) bzw. zweimal täglich Placebo und Insulin sowie ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Vergleichsarm; 221 Patienten, davon erhielten 137 Patienten Metformin). Der G-BA erachtet diese Studie jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist in der Tatsache begründet, dass in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Die Patienten beider Behandlungsarme waren angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen. Dies bedeutet, dass die Metformin-Dosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte (max. 10 %-ige Dosissteigerung im Vergleich zu Baseline); Dosisanpassungen waren lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien oder bei wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten möglich. Auch ein Wechsel des Therapie-regimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt. Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle diabetische Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen und bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie zu optimieren, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, und nicht erst als Reaktion auf diese Ereignisse. Das strikte Vorgehen in der Studie LAF237A23135, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diese</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|
|                      | <p>Studie ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</p> <p>Für den Vergleich der Kombination Vildagliptin mit Insulin allein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin hat der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Insulin vorlegt. Es wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens insgesamt 9 Studien eingeschlossen. Auf der Seite der Intervention Vildagliptin plus Insulin schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 ein, die auch für den direkten Vergleich der Intervention Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin vorgelegt wurde, und wertet für den indirekten Vergleich die Teilpopulation aus, die keine Metformin-Vorbehandlung erhielt (89 im Interventions- bzw. 84 Patienten im Vergleichsarm). Auf der Seite der Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin werden 8 Studien eingeschlossen (Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999, Aviles-Santa 1999, Douek 2005 und Guigliano 1993). Dabei stellt die Studie LAF237A23135 die Verbindung zwischen dem Brückenkomparator Insulin (ohne Metformin) zu Vildagliptin plus Insulin her. In den weiteren Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, ist eine Vergleichbarkeit des jeweiligen Brückenkomparators Insulin ggf. plus Placebo zur Referenzstudie LAF237A23135 nicht gegeben. In der Studie LAF237A23135 war die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, d.h. Insulintyp und -therapieregime durften nicht verändert und die Dosis des Insulins musste stabil gehalten werden (s.o.), wohingegen in allen ande-</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>ren für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien im Verlauf der Studie eine patientenindividuelle Optimierung der Insulindosis möglich war. Da die Behandlung, die als Brückenkomparator betrachtet werden soll, somit in den jeweiligen Studienarmen offensichtlich unterschiedlich ist, liegt für den vorgelegten indirekten Vergleich kein gemeinsamer Brückenkomparator vor, der die Ähnlichkeitsannahme erfüllt. Folglich sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht valide zu interpretieren.</p> <p>Des Weiteren sind die Studien Civera 2008, Vähätalo 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999, Douek 2005 und Guigliano 1993 nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da die untersuchten Patientenpopulationen nicht der für die Beantwortung der Fragestellung erforderlichen Zielpopulation entsprechen. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter einer Monotherapie (z.B. Giugliano 1993, Ryysy 2001 und Mäkimatilla 1999) oder Kombinationstherapie (z.B. Vähätalo 2007, Civera 2008, Douek 2005) mit oralen Antidiabetika keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichten. Es wurden jedoch nicht Patienten mit stabiler Insulindosis und unzureichender glykämischer Kontrolle untersucht; eine vorherige Insulintherapie war mitunter sogar als Ausschlusskriterium definiert (Studien Ryysy 2001 und Mäkimatikka 1999). Patienten, die bereits ein stabile Insulindosis erhalten haben und hiermit keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichen, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium als Patienten, die bisher nur eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) oder eine kombinierte OAD-Therapie, jedoch bisher kein Insulin erhalten haben. Für diese</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>verschiedenen Patientenpopulationen können sich unterschiedliche Therapieeffekte ergeben. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation nicht ohne weiteres gegeben.</p> <p>Bei der Studie Yilmaz 2007 handelt es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie. Im Rahmen der Studien Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimmattila 1999 und Guigliano 1993 war keine Optimierung der Insulintherapie hinsichtlich Wechsel des Insulintyps oder –therapieregimes möglich. Bei einer Insulintherapie ist es jedoch üblich, nicht nur die Insulindosis, sondern auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen und bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie zu optimieren, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, und nicht erst als Reaktion auf diese Ereignisse. Das strikte Vorgehen in diesen Studien – ebenso wie in Studie LAF237A23135 – das Therapieregime unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diese Studien sind somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</p> <p>Ungeachtet dessen liegen für Vildagliptin in Kombination mit Insulin und ggf. Metformin keine Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden</p> |



Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
|   | <p>Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin oder mit Insulin allein, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis (mit oder ohne Metformin) zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.</p> |
| <p>Die Kritik des IQWiG in seinen Bewertungen, es sei ein Versäumnis, dass die kardiovaskulären Endpunktstudien zu den DPP-4 Inhibitoren noch nicht vorlägen, hält die DDG für abwegig. Die jeweiligen Endpunktstudien wurden sämtlich zeitnah zum Abschluss der Phase III Studien und zu den Zulassungen begonnen. Die Endpunktstudien unterscheiden sich auch in den Charakteristika der Patientenpopulationen und in den Studiendesigns, so dass sich naturgemäß auch unterschiedliche Laufdauern der Studien ergeben. Aufgrund dieser unterschiedlich angelegten Studien werden besonders detaillierte und breite Ergebnisse zu den verschiedenen Patientenpopulationen erwartet, die eine Vielzahl der offenen Fragen zu kardiovaskulären Endpunkten beantworten werden (32-36). Durch einen Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit der DPP-4 Inhibitoren ergibt sich dann ein eindeutiger Vorteil gegenüber den Sulfonylharnstoffen, deren Sicherheit nach der gegenwärtigen Datenlage völlig unzureichend und umstritten ist (27).</p> | <p>Für Vildagliptin liegen keine Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p>  |
| <p>Zusammenfassend lässt das IQWiG in seiner Bewertung aufgrund seiner lediglich formalen Herangehensweise völlig außer Acht, dass Sulfonylharnstoffe Hypoglykämien auslösen können. Auch die Möglichkeit</p>   | <p>Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre</p>  |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>der Gabe einer Standarddosis eines DPP-4 Inhibitors im Gegensatz zur notwendigen individuellen Dosisfindung mit anfänglicher Titration bei Sulfonylharnstoffbehandlung trägt zur Arzneimittelsicherheit bei und wird von der DDG als Zusatznutzen gesehen (17,18). Auch die Tatsache, dass DPP-4 Inhibitoren bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Zulassungserweiterung und Vorteile gegenüber Glibenclamid und Glimperid haben, wird nicht gewürdigt. Eine retrospektive Beobachtungsstudie in Deutschland hat ergeben, dass in den letzten 10 Jahren sich die Inzidenz an notfallmäßigen Krankenhausaufnahmen wegen schwerer Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetes erhöht hat, hierfür ist unter anderem der Einsatz von Sulfonylharnstoffen mit verantwortlich (37).</p> | <p>Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl sowie Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. Auch für Lixisenatid liegen Langzeitdaten zum generellen Sicherheitsprofil noch nicht vor.</p> <p>Aus der retrospektiven Beobachtungsstudie (Zitat 37 der DDG) ergeben sich keine eindeutigen Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Hypoglykämierisiko von Sulfonylharnstoffen. Zum einen ist bei retrospektiven Beobachtungsstudien grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen; zum anderen ist hier zu beachten, dass in der retrospektiven Beobachtungsstudie der mittlere HbA1c-Wert der Patienten mit 6,2 % bzw. 6,6 % deutlich unterhalb des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 7 % bis 8 % für ältere Patienten, wie sie hier beobachtet wurden (mittleres Alter 76, bzw. 77 Jahre), liegt. Dies führt zu einer weiteren Verzerrung der Ergebnisse. Weitere alternative Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wurden, mit Ausnahme einer (I)CT, in der zitierten retrospektiven Studien nicht beobachtet.</p> |
| <p>An dieser Stelle möchte die DDG darauf hinweisen, dass es bezüglich der vom GBA festgelegten Vergleichstherapien und Fragestellungen keine Studien gibt, die klinisch und wissenschaftlich an einem großen</p>  | <p>Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten</p>  |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>Kollektiv belegen, dass diese Vergleichstherapien langfristig sicher und effektiv sind; die wissenschaftliche Evidenz dieser angenommenen Sicherheit (Definition der Vergleichstherapie als Standard) und Effektivität ist deutlich geringer, als die aufgerufenen Substanzen. Die einzige klinische (nicht wissenschaftliche) Tatsache ist, dass die Substanzen der Vergleichstherapien bereits lange auf dem Markt sind. Zusätzlich hält die DDG es wichtig festzuhalten, dass "Vergleichstherapien" implizieren, dass man mit diesen therapeutischen Strategien genauso erfolgreich die Zielwerte für die Patienten erreicht wie ohne die neuen Substanzen. Dies ist natürlich nicht der Fall; die neuen Substanzen ergänzen das bisherige therapeutische Instrumentarium und helfen somit mehr Patienten gut und sicher zu therapieren. Unter dieser medizinisch sinnvollen Vorstellung sind auch die meisten wissenschaftlichen klinischen Studien durchgeführt worden, bevor die Zulassungen, die auch diese Ergänzung der therapeutischen Möglichkeiten durchaus berücksichtigen, im Rahmen von Fachinformationen festgelegt wurden.</p> | <p>Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin, Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimpirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.</p> <p>Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.</p> |
| <p>Die DDG kritisiert ferner die fehlende Konsistenz des IQWiG bei der Beurteilung der Studiendesigns unterschiedlicher Studien, die vom IQWiG oft falsche Beurteilung der klinischen Relevanz von potenziellen Unterschieden in Outcomes oder bei Ausgangsbefunden sowie die fehlende Würdigung der Patientenrelevanz von Vereinfachung der Therapie (z.B. Standarddosis einer Therapie, weniger Notwendigkeit von Stoffwechselfbstkontrollen und Therapieanpassung) oder Sicherheitsaspekten einer Therapie. Es ist zu hoffen, dass der G-BA zu einer anderen Einschätzung bezüglich des Nutzens von DPP-4 Inhibitoren in den verschiedenen Indikationen kommt und dass Patienten weiterhin, wie in vielen anderen Ländern auch, die Möglichkeit haben, von dieser international leitliniengerechten Therapie zu profitieren.</p>  | <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p>   |

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Abschließend weist die DDG noch einmal darauf hin, dass eine Frist von 4 Wochen für die Anfertigung einer Stellungnahme für eine ehrenamtlich tätige wissenschaftliche Fachgesellschaft unzumutbar ist und der bedeutenden Sachlage auch für die Patientensicherheit unzureichend ist. Zudem würde nach Einschätzung der DDG vieles medizinisch vernünftiger gebahnt und potentielle Missverständnisse im Vorwege geklärt werden können, wenn die wissenschaftlichen Fachgesellschaften in den Prozess des IQWiG frühzeitig, transparent und für die bedeutende Sachlage angemessen und konstruktiv eingebunden werden würden. Diesbezüglich weist die DDG abermals auf die gemeinsame kritische und fachübergreifende Stellungnahme zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Aktualisierung der IQWiG Methoden bezüglich einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neuer Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1 hin (38).</p> |   |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. [https://www.iqwig.de/download/A13-01\\_Saxagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
2. [https://www.iqwig.de/download/A13-16\\_Vildagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
3. [https://www.iqwig.de/download/A13-02\\_Sitagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
4. [https://www.iqwig.de/download/A13-03\\_Sitagliptin-Metformin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-03_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
5. [https://www.iqwig.de/download/A13-17\\_Vildagliptin-Metformin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-17_Vildagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
6. [https://www.iqwig.de/download/A13-12\\_Saxagliptin-Metformin%20%28neues%20Anwendungsgebiet%29\\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-12_Saxagliptin-Metformin%20%28neues%20Anwendungsgebiet%29_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf)
7. [https://www.iqwig.de/download/A12-16\\_Saxagliptin\\_Metformin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf)
8. [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin%20Metformin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf)
9. Gallwitz B, Rosenstock J, Patel S, Von Eynatten M, Henke U, Mehlburger L, Dugi KA, Woerle HJ. Regardless of the Degree of Glycemic Control, Linagliptin (LINA) has Lower Hypoglycemia Risk than All Doses of Glimepiride (GLIM) at All Time Points Over a 2-Year Trial. *Diabetes* 2013, 62 Suppl 1; 68-LB. <http://ada.apprisor.org/epsAbstract.cfm?compid=1&id=2>
10. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(2):194-205
11. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM; Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract.* 2010;64(5):562-76
12. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(2):157-66
13. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(9):780-9
14. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; D1680C00001 Investigators. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2010;64(12):1619-31
15. Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67(4):307-16

16. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380(9840):475-83
17. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/ddg-stellungnahme-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-der-fixdosiskombination-von-saxagliptin-mit.html?cHash=0c1dc5fdceaa659095f52aeaa0c7cc96>
18. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_DDG\\_IQWiG\\_2012\\_12\\_06.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_IQWiG_2012_12_06.pdf)
19. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, Schützer KM. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract.* 2011;65(12):1230-9
20. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(10):947-54
21. AstraZeneca & Bristol Myers Squibb. Fachinformation Saxagliptin (Onglyza®)
22. MSD. Fachinformation Sitagliptin (Januvia®)
23. Novartis Pharma. Fachinformation Vildagliptin (Galvus®)
24. Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther.* 2013;4(1):119-45
25. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2011;27 Suppl 3:57-64
26. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Manucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(2):112-20
27. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, Haupt A. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(4):302-14
28. Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res.* 2008;40(6):427-30
29. Merker L, Thiel J, Mühlen H, Bierwirth R. Sitagliptin als Zusatz zu Insulin – 2-Jahresdaten aus Diabetes-Schwerpunktpraxen. *Diabetologie* 2013;8 Suppl. 1, Poster Jahrestagung der Deutschen Diabetesgesellschaft
30. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(3):252-7
31. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(4):513-23
32. Mosenson O, Raz I, Scirica BM, Hirshberg B, Stahre CI, Steg PG, Davidson J, Ohman P, Price DL, Frederich B, Udell JA, Braunwald E, Bhatt DL. Baseline characteristics

of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013 Jul;29(5):417-26. doi: 10.1002/dmrr.2413. Epub 2013 May 21.

33. SAVOR-TIMI 53. Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications. *Clinical trials.gov* Identifier NCT01107886. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107886>

34. TECOS. Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (0431-082AM1) *Clinical trials.gov* Identifier NCT00790205. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00790205>

35. CAROLINA. Linagliptin and Metformin Versus Linagliptin in Newly Diagnosed, Untreated Type 2 Diabetes. *Clinical trials.gov* Identifier NCT01243424. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01243424>

36. EXAMINE. Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Subjects with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *Clinical trials.gov* Identifier NCT00968708. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00968708>

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

38. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513\\_Gemeinsame\\_Stellungnahme\\_zum\\_Methodenpapier\\_des\\_IQWiG.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWiG.pdf)



### 5.11 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 19. Juli 2013   |
| Stellungnahme zu  | Vildagliptin / Galvus <sup>®</sup> , Jalra <sup>®</sup> , Xiliarx <sup>®</sup>                          |
| Stellungnahme von | <i>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG<br/>Binger Straße 173<br/>55216 Ingelheim am Rhein</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

*Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG*

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Am 01. Juli 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Vildagliptin (Galvus<sup>®</sup>, Jalra<sup>®</sup>, Xiliarx<sup>®</sup>) bei der Anwendung als Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie [1].</p> <p>Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen für die Monotherapie mit Vildagliptin (Therapie A1), die Zweifachtherapie mit Vildagliptin+Metformin (Therapie A2) und Vildagliptin+Sulfonylharnstoff (SH) (Therapie A3), die Dreifachtherapie Vildagliptin+Metformin+SH (Therapie A5) und die Zwei- oder Dreifachtherapie von Vildagliptin+Insulin (+Metformin) (Therapie A4) gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien SH (A1), SH+Metformin (A2), Humaninsulin(+SH) (A3) und Humaninsulin(+Metformin) (A4, A5) gibt.</p> <p>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Vildagliptin in diesen Anwendungsgebieten. Boehringer Ingelheim ist Zulassungsinhaber des DPP-4-Inhibitors Linagliptin (Trajenta<sup>®</sup>) und von Linagliptin+Metformin (Jentadueto<sup>®</sup>), die weltweit in über 45 Ländern auf dem Markt sind [2,3]. Die EMA hat den Zulassungsantrag für den SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin von Boehringer Ingelheim zur Bearbeitung angenommen [4].</p> |   |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><b>Verpflichtung des IQWiG zur vollständigen inhaltlichen Prüfung des Dossiers</b></p> <p>Wie bereits im Rahmen der Stellungnahmen von Boehringer Ingelheim zum IQWiG-Bericht – Nr. 111, Auftrag A11-19, Version 1.0, Stand: 28.12.2011 und zum IQWiG-Bericht – Nr. 155, Auftrag A12-18, Version 1.0, Stand: 12.03.2013 dargelegt ist Boehringer Ingelheim der Auffassung, dass das IQWiG zu einer vollständigen inhaltlichen Prüfung des Dossiers verpflichtet wäre.</p> <p>Die Pflicht zur vollständigen, hinsichtlich der Vergleichstherapien offenen Begutachtung ist eine Folge des in § 35a SGB V sowie § 4 Abs. 4 AM-NutzenV, wonach der GBA die vorgelegten Unterlagen zu berücksichtigen hat.</p> <p>Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V). Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Das IQWiG soll mit anderen Worten eine institutionalisierte Wissensbasis für die Arbeit des G-BA darstellen.</p> <p>Für das vorliegende Verfahren bedeutet dies: Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden, der das IQWiG zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten inklusive Studiendesign, Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte etc. verpflichtet. Im Umkehrschluss folgt hieraus, dass das IQWiG nicht dazu befugt war, eigenständig den Prüfungsauftrag einzugrenzen.</p> <p>Deshalb schlägt Boehringer Ingelheim vor, dass zukünftig die ganze in Dossiers enthaltene Evidenz überprüft wird.</p> |   |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile                                       | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|--|---|
| S. 38,<br>Z. 15;<br>S. 44,<br>Z. 23<br>S. 51,<br>Z. 4 | <p><b>Patientenrelevanz des Endpunkts Körpergewicht</b></p> <p>Hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte schreibt das IQWiG an drei Stellen in der Nutzenbewertung „Mit Ausnahme der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Gewichtsveränderung und Therapiezufriedenheit sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar.“ Weiterhin wird dort hinsichtlich der Einschätzung dieser Endpunkte auf die Dossierbewertungen von Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) und Linagliptin (A12-11) verwiesen.</p> <p>In diesen Bewertungen wird angeführt, dass die blutzuckersenkende Behandlung per se und unabhängig von sonstigen substanzspezifischen Effekten Einfluss auf den Gewichtsverlauf haben kann, da bei Blutzuckerwerten oberhalb der sogenannten Nierenschwelle Glukose über die Niere ausgeschieden wird, was mit einem Energieverlust verbunden ist. Gewichtsveränderungen bilden daher den Nutzen oder Schaden der blutzuckersenkenden Behandlung nicht ab. Hierzu ist zu sagen, dass diese Nierenschwelle bei Typ-2-Diabetikern erhöht ist [5] und es bei der in der Vildagliptin- und Komparatorgruppe erzielten Blutzuckereinstellung zu keiner nennenswerten Glukose-Ausscheidung bei Typ-2-Diabetikern kommt. Zudem wird bei dieser Argumentation außer Acht gelassen, dass bei den häufig übergewichtigen Typ-</p> | <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>2-Diabetikern der Reduktion oder zumindest Beibehaltung des Körpergewichts eine bedeutende Rolle bzgl. positiver Beeinflussung der Stoffwechsellage und Progression des Krankheitsbildes zufällt.</p> <p>Die nationalen Leitlinien der AkdÄ und DDG wie auch die neue Nationale VersorgungsLeitlinie weisen auf diese Bedeutung der Vermeidung einer Gewichtszunahme bei Typ-2-Diabetikern hin [6-9].</p> <p>In der AKdÄ-Leitlinie wird sie als Maßnahme zur Prävention makrovaskulärer Erkrankungen aufgeführt, die Gewichtsneutralität als günstige Eigenschaft und eine Gewichtszunahme neben Hypoglykämien als unerwünschte Wirkung bezeichnet. In Hinblick auf die Verwendung von Gliptinen mit Metformin wird explizit ausgeführt: „Vorteile ergeben sich aus der weitgehend fehlenden Beeinflussung von Gewicht und Hypoglykämierate bei Gliptingabe. Bei einer Kombinationstherapie wird daher auch eine gemeinsame Gabe mit Metformin zu bevorzugen sein, da beide Substanzen keinen negativen Einfluss auf Körpergewicht und Hypoglykämierate aufweisen.“[6]</p> <p>Auch in der evidenzbasierten Leitlinie der DDG wird eine Gewichtsneutralität oder -abnahme als Vorteil und eine Gewichtszunahme als Nachteil der Therapien beschrieben. Weiter wird ausgeführt, dass eine Blutzuckerzielwert nahe Einstellung nur dann angestrebt werden soll, wenn sie nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht. [7]</p> |   |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>In den Praxisempfehlungen der DDG wird die Erzielung eines HbA1c-Ziels &lt;6,5% unter Vermeidung von Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme als primäres Therapieziel aufgeführt und zeigt auch hier wiederum die Bedeutung, die einem stabilen Körpergewicht zugeschrieben wird und dass bei Übergewicht, das bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten vorliegt, eine Gewichtsreduktion anzustreben ist. Weiterhin wird hinsichtlich pharmakologischer antihyperglykämischer Therapien angeführt, dass bei Übergewicht/Adipositas Substanzen zu bevorzugen sind, die keine weitere Gewichtszunahme begünstigen. [8]</p> <p>In der Kurzfassung der neuen Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes wird eine Gewichtszunahme als Schaden dargestellt und eine substantielle Gewichtszunahme als bedeutende Nebenwirkung [9]. Darüber hinaus wird darin für Patienten mit einem body mass index von 27 bis 35 kg/m<sup>2</sup> eine Gewichtsabnahme um 5% als Therapieziel aufgeführt und eine Gewichtsreduktion zur Verbesserung der Stoffwechselsituation empfohlen.</p> <p>Aufgrund dieser, den Stand der evidenzbasierten Medizin repräsentierenden Sachlage ist es nicht nachzuvollziehen, dass das IQWiG diesen Endpunkt in der vorliegenden Bewertung als nicht patientenrelevant einstuft, zumal das IQWiG im Abschlussbericht zu Glitazonen (A05-05A) das Körpergewicht unter Glitazonbehandlung als unerwünschtes Ereignis einstuft [10]. An anderen Stellen dieser</p> |   |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|--|
|   | <p>Bewertung wird die Gewichtszunahme vom IQWiG unter „sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ sowie „relevante Zielkriterien“ angegeben.</p> <p>Boehringer Ingelheim schließt sich der Bewertung der nationalen deutschen Leitlinien an, dass es sich bei einer Körpergewichtszunahme um eine unerwünschte Nebenwirkung handelt und eine Beibehaltung oder gar Reduktion des Körpergewichts in Hinblick auf die Vermeidung makrovaskulärer Ereignisse einen patientenrelevanten Endpunkt bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern darstellt und als solcher durchgängig bei der frühen Nutzenbewertung einzustufen ist.</p>   |  |
| <p>S. 6,<br/>Z. 29<br/>S. 7,<br/>Z. 7<br/>S. 26,<br/>Z. 9 +<br/>23<br/>S. 31,<br/>Z. 12</p> | <p><b>Kritik am Design der add-on-Studien zu Insulin</b></p> <p>Das IQWiG bemängelt in seiner Nutzenbewertung von Vildagliptin, dass bei der für den direkten Vergleich verwendeten Studie keine Dosisanpassung &gt;10% (außer aufgrund von Sicherheitsgründen) und keine Änderung des Insulintyps, der -frequenz bzw. Art der Insulintherapie möglich war. Auch mehrere der vom pU für den indirekten Vergleich angeführten Studien wurden als nicht relevant/ungeeignet eingestuft, da kein Wechsel des Insulintyps und Behandlungsregimes möglich war, obwohl eine Dosisanpassung in diesen Studien erlaubt war. Diese Kritik seitens IQWiG ist zu hinterfragen, da der Erkenntnisgewinn durch eine Studie, bei der gleich-</p> | <p>Für Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 vorgelegt und nur die Patienten ausgewertet, die eine Vorbehandlung mit Metformin erhielten.</p> <p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine 24-wöchige, Placebo-kontrollierte Studie, in der Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit stabiler Insulindosis mit oder ohne Metformin (mind. 1500 mg täglich oder einer maximal verträglichen Dosis) und unzureichender glykämischer Kontrolle untersucht</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
| S. 32,<br>Z. 10 | <p>zeitig mehrere Parameter geändert werden können, eingeschränkt ist, wenn ein ursächlicher Effekt ermittelt werden soll, wie dies in Zulassungsstudien der Fall ist.</p> <p>Boehringer Ingelheim befürwortet diesbezüglich das seitens der EMA in ihrer Leitlinie zur klinischen Untersuchung von Arzneimittel für die Behandlung des Diabetes mellitus empfohlene Studiendesign mit einer – von Notfallsituationen abgesehen – Hintergrundtherapie mit stabiler Dosierung [11].</p> | <p>wurden. Die Patienten erhielten zweimal täglich 50 mg Vildagliptin mit Insulin und ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Interventionsarm; 228 Patienten, davon erhielten 139 Patienten Metformin) bzw. zweimal täglich Placebo und Insulin sowie ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Vergleichsarm; 221 Patienten, davon erhielten 137 Patienten Metformin).</p> <p>Der G-BA erachtet diese Studie jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist in der Tatsache begründet, dass in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Die Patienten beider Behandlungsarme waren angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen. Dies bedeutet, dass die Metformin-Dosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte (max. 10 %-ige Dosissteigerung im Vergleich zu Baseline); Dosisanpassungen waren lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien oder bei wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten möglich. Auch ein Wechsel des Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt.</p> |



Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle diabetische Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen und bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie zu optimieren, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, und nicht erst als Reaktion auf diese Ereignisse. Das strikte Vorgehen in der Studie LAF237A23135, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diese Studie ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</p> |

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013 [Zugriff: 19.07.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27\\_A13-16\\_Vildagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27_A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA). SPC Trajenta 5 mg Filmtabletten, Linagliptin. 2013a [Zugriff: 18.07.2013]. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h707.htm>.
3. European Medicines Agency (EMA). SPC Jentaduo® Linagliptin/Metformin HCL. 2013b [Zugriff: 18.07.2013]. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h780.htm>.
4. European Medicines Agency (EMA). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. 2013c [Zugriff: 18.07.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/04/WC500142012.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/04/WC500142012.pdf).
5. Gerich, J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010, 27 (2), 136–142.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, 2. Auflage. 2009 [Zugriff: 18.07.2013]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf>.
7. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A., et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie.* 2009 (4), 32–64.
8. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A., et al. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie.* 2011 (6), 131–136.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Kurzfassung., Version 1.1. 2013 [Zugriff: 19.07.2013]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.1.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.1.pdf).
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (A05-05A). 2008 [Zugriff: 19.07.2013]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf).
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012 [Zugriff: 11.07.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf).

**5.12 Stellungnahme UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter**

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 12.Juli.2013   |
| Stellungnahme zu  | Vildagliptin/Jalra®  |
| Stellungnahme von | UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH<br>als örtlicher Vertreter<br>Alfred-Nobel-Str. 10<br>40789 Monheim |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

*Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter*

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>Die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter der UCB Pharma SA ist betroffenes Unternehmen und Lizenznehmer des Wirkstoffes Vildagliptin und der Wirkstoffkombination Vildagliptin/Metformin (Handelsnamen: Jalra<sup>®</sup> 50 mg Tabletten und Icandra<sup>®</sup> 50 mg/850 mg bzw. 50 mg/1000 mg Filmtabletten; Zulassungsinhaber: Novartis Europharm Limited).</p>  |  |
| <p>In der Nutzenbewertung zum Dossier des Bestandsmarktproduktes Vildagliptin (Galvus<sup>®</sup>, Jalra<sup>®</sup>, Xiliarx<sup>®</sup>) vom 27.06.2013 hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Monotherapie, der zweifachen Kombination mit Metformin bzw. Sulfonylharnstoff bzw. Insulin (mit oder ohne Metformin) und der dreifachen Kombination zusammen mit Metformin und Sulfonylharnstoff zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 keinen Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Als Begründung hierfür wurde seitens des IQWiG u.a. aufgeführt, dass für alle Kombinationen im Dossier keine relevanten head-to-head Studien vorhanden sind bzw. die zweckmäßigen Vergleichstherapien falsch definiert oder ungeeignete indirekte Vergleiche durchgeführt wurden. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die vom pU durchgeführten und eingereichten pivotalen Studien entsprechen dem von den Zulassungsbehörden auf nationaler (BfArM), wie internationaler (EMA) Ebene aufgestellten und akzeptierten Stan-</p> | <p>Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in</p> |

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| dards.(1)   | der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrens-ordnung des G-BA berechnen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt. |
| <p>Vildagliptin ist der einzige in Deutschland zugelassene Dipeptidylpeptidase- (DPP)-4-Inhibitor, für den umfangreiche Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit auch für ältere Patienten (&gt; 75 Jahre) vorliegen und der bezogen auf diese Patientengruppe keinen Zulassungsbeschränkungen in der Anwendung unterliegt.</p> <p>Dies ist insofern von Bedeutung, als sich der Typ 2 Diabetes in der Regel im höheren Lebensalter manifestiert und aktuelle Erhebungen zur Lebenszeitprävalenz zeigen, dass der Anteil der über 75-jährigen Patienten kontinuierlich zunimmt.</p> <p>Dieser klinisch relevante Zusatznutzen von Vildagliptin wurde in der Bewertung des IQWiG nicht berücksichtigt.(2-7)</p> | Für Vildagliptin liegen keine Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.  |
| Die diabetische Nephropathie ist die häufigste und gefährlichste Komplikation des Diabetes mellitus. 20-40 % aller Diabetespatienten (defi-   | Für Vildagliptin liegen keine Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil  |

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>niert als Nachweis einer Mikroalbuminurie) entwickeln im Krankheitsverlauf eine diabetische Nephropathie.</p> <p>Metformin und Sulfonylharnstoffe zeigen hier deutliche Limitationen, da Metformin unter einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 60ml/min. und Sulfonylharnstoffe unter einer GFR von 30ml/min. nicht zugelassen sind. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) weist in einer Stellungnahme vom März 2013 ausdrücklich auf das Risiko der Entwicklung einer Laktatazidose bei Einnahme von Metformin bei Patienten mit einer GFR &lt; 60ml/min. hin.</p> <p>Vildagliptin ist der einzige in Deutschland zugelassene DPP-4-Hemmer, der bei Typ 2 Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion auch bei einer GFR &lt; 50ml/min. mit nur einer Dosisreduktion und damit mit einem für den Patienten einfach zu handhabenden Therapieschema eingesetzt werden kann.</p> <p>Dieser Zusatznutzen von Vildagliptin wurde in der Bewertung des IQWiG nicht berücksichtigt.(7-13)</p> | <p>vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p>  |
| <p>Bei Kombination von Vildagliptin mit Insulin zeigte sich in der Studie LAF237A23135 ein geringeres Hypoglykämierisiko im Vergleich zu Placebo. Dies ist durch eine Glukagon-Gegenregulation unter Therapie mit Vildagliptin zu erklären, die die Glukose-Sensitivität sowohl der <math>\alpha</math>- als auch der <math>\beta</math>-Zellen beeinflusst. Für Glimperid konnte diese Gegenregulation nicht gezeigt werden. Folge der Glukagon-Gegenregulation unter Vildagliptin ist eine postprandiale Blutzuckerkontrolle ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko und ohne Gewichtszunahme.</p> <p>Dieser Zusatznutzen von Vildagliptin wurde in der Bewertung des IQWiG nicht berücksichtigt.(14-16).</p>  | <p>Für Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 vorgelegt und nur die Patienten ausgewertet, die eine Vorbehandlung mit Metformin erhielten.</p> <p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine 24-wöchige, Placebo-kontrollierte Studie, in der Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit stabiler Insulindosis mit oder ohne Metformin (mind. 1500 mg täglich oder einer maximal verträglichen Dosis) und unzureichender glykämischer Kontrolle untersucht wurden. Die Patienten erhielten zweimal täglich 50 mg Vildagliptin mit Insulin und ggf. Met-</p> |

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>formin in vorheriger Dosierung (Interventionsarm; 228 Patienten, davon erhielten 139 Patienten Metformin) bzw. zweimal täglich Placebo und Insulin sowie ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Vergleichsarm; 221 Patienten, davon erhielten 137 Patienten Metformin).</p> <p>Der G-BA erachtet diese Studie jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist in der Tatsache begründet, dass in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Die Patienten beider Behandlungsarme waren angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen. Dies bedeutet, dass die Metformin-Dosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte (max. 10 %-ige Dosissteigerung im Vergleich zu Baseline); Dosisanpassungen waren lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien oder bei wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten möglich. Auch ein Wechsel des Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt.</p> <p>Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle diabetische Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen und bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie zu optimieren, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, und nicht erst als Reaktion auf diese</p> |

*Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter*

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | Ereignisse. Das strikte Vorgehen in der Studie LAF237A23135, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diese Studie ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet. |



Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Seite,<br>Zeile         | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-------------------------|--|---|
| S. 14,<br>Zeile<br>16ff | <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG lehnt in seiner Stellungnahme eine Bewertung der Studie LAF237A2310 für die Beantwortung der Fragestellung A1 (Monotherapie mit Vildagliptin, zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid) aus formalen Gründen ab, da hier nur im Gliclazid-Arm eine blutzuckersenkende Substanz zur Titration herangezogen werde. Damit werden aus Sicht des IQWiG in der Studie nicht nur Wirkstoffe, sondern Therapieregime mit unterschiedlichen Therapiezielen miteinander verglichen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist die Begründung auf Basis der verschiedenen Dosierungsschemata nicht situationsgerecht: Die in der Studie verwendeten Dosierungsarten für Vildagliptin und Gliclazid sind zulassungskonform und spiegeln die Patientenversorgung in der täglichen Praxis wider. Im klinischen Alltag ist es nicht möglich, mit Sulfonylharnstoffen ohne zielwertadaptierte Titration zu therapieren. Die in der zitierten Studie durchgeführte Titration von Gliclazid erfolgte in den üblichen Dosierungsschritten.</p> <p>Die Patienten des Gliclazid-Studienarmes wurden somit hinsichtlich</p> | <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für diese Patientenpopulation ein adjustierter indirekter Vergleich für Vildagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glimepirid durchgeführt. Als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich wählt der pharmazeutische Unternehmer den Wirkstoff Gliclazid und schließt auf der Vildagliptin-Seite die Studie LAF237A2310 sowie auf der Sulfonylharnstoff-Seite die Studien GUIDE und Kaneko 1993 ein, in denen eine Intervention von Glimepirid gegenüber Gliclazid verglichen wird.</p> <p>Diese Studien sind jedoch aus folgenden Gründen nicht für einen indirekten Vergleich geeignet:</p> <p>Die Anwendungsvoraussetzung von Vildagliptin in der Monotherapie gemäß Zulassung ist eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber Metformin. Eine Metformin-Unverträglichkeit könnte beispielsweise durch nicht tolerierbare persistierende gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle geprägt sein.</p> <p>Die Einschlusskriterien der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie</p> |

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>des Dosierungsschemas praxisnah und zulassungskonform behandelt und dem Vildagliptin-Studienarm gegenübergestellt. Ein fixed-dose Studienarm wäre mit dem Risiko erhöhter Hypoglykämie-Raten behaftet, ethisch daher kaum zu rechtfertigen gewesen, und hätte dem für die Beurteilung des Patientennutzen relevanten Behandlungsschema widersprochen.</p> <p>Auf der anderen Seite ist gemäß der Zulassung von Vildagliptin eine fixe Dosierung vorgeschrieben. Hier wäre eine potenzielle Titration vom praxisüblichen Behandlungsschema abweichend und als off-label zu betrachten.</p> <p>Beim Vergleich der beiden Therapiearme ist das gewählte Studiendesign somit jeweils als State of the Art anzusehen. Es wurde zudem von den Zulassungsbehörden akzeptiert.</p> <p>Die Empfehlungen der Zulassungsbehörde entsprechend dem gewählten Studiendesign sind wie folgt formuliert:</p> <p><i>The demonstrated optimal dose should be used for both the test drug and, in active-controlled studies, the comparator. If applicable, the dose should be progressively up-titrated until the maximal tolerated or recommended dose is reached. (1)</i></p> | <p>LAF237A2310) lassen jedoch darauf schließen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Metformin-Kontraindikation aufwies. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin in der Studie (ab Woche 24) vorgesehen. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt und entspricht nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation. Dies gilt ebenfalls für die zwei vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien zum Vergleich von Glimperid gegenüber Gliclazid (GUIDE und Kaneko 1993), zu denen der pharmazeutische Unternehmer die Subgruppenergebnisse der nur mit Diät vorbehandelten Patienten in den indirekten Vergleich einschließt.</p> <p>Patienten, die bereits einen Therapie-Versuch mit Metformin durchlaufen haben und Metformin aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen abgesetzt haben, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium als Patienten, die ohne Vorbehandlung Vildagliptin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können sich unterschiedliche Therapieeffekte ergeben. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation, die eine Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweist, nicht gegeben. Dieser Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse ist im Dossier</p> |

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/><br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 |   | <p>des pharmazeutischen Unternehmers nicht erfolgt.</p> <p>Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung. Da die Mehrheit der Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufwies und somit in den Studien nicht zulassungskonform behandelt wurde, erachtet der G-BA die Studien des indirekten Vergleiches als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Vildagliptin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).</p> <p>Darüber hinaus unterschieden sich die Titrationsphasen hinsichtlich der Zielwertvorgaben und Dosierungen für die Sulfonylharnstoff-Titration sowie der maximalen Sulfonylharnstoff-Dosierungen studienübergreifend. In der Studie LAF237A2310 erfolgte eine 12-wöchige Titration von Gliclazid ausgehend von einer Initialdosis von 80 mg pro Tag in Schritten um jeweils 80 mg bis zu einer maximalen Tagesdosis von 320 mg, wenn der Nüchtern-Plasma-Glucose-Wert zu Woche 4, 8 und 12 &gt; 126 mg/dl betrug. In der Studie GUIDE wurde in einer 9-wöchigen Titrationsperiode eine Erhöhung der Gliclazid MR -Dosis alle drei Wochen auf die nächste Dosisstufe - ausgehend von einer Initialdosis von 30 mg Gliclazid MR8 - bis zu einer maximalen Tagesdosis von 120 mg Gliclazid MR vorgenommen.</p> |

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/><br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 |   | <p>men, wenn der Nüchtern-Plasma-Glucose-Wert &gt; 90 bis 140 mg/dl betrug. In der Studie Kaneko 1993 betrug die Gliclazid-Initialdosis dagegen nur 40 mg und wurde im Allgemeinen alle vier Wochen auf eine max. Tagesdosis von 160 mg derart erhöht, dass sich der Blutzucker des Patienten so gut wie möglich an den Normalbereich annäherte. Aufgrund der deutlich niedrigeren Gliclazid-Dosierung sowie der unterschiedlichen Titrationsstrategien ist insbesondere der Brückenkomparator der Studie Kaneko 1993 nicht vergleichbar zu dem der Studie LAF237A2310 und GUIDE. Insgesamt besteht somit Unsicherheit dahingehend, ob der Brückenkomparator Gliclazid für diese drei Studien ausreichend ähnlich ist.</p> <p>Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Vildagliptin in der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht ausreichen und Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist,</p> |

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Seite,<br>Zeile        | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/><br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|------------------------|--|---|
|                        |  | kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) - festgestellt wird.  |
| S. 19,<br>Zeile<br>3ff | <p>Anmerkung:</p> <p>Für die Beurteilung der Fragestellung A2 (Kombination Vildagliptin plus Metformin) argumentiert das IQWiG, in der Studie LAF237A2308 entspreche die Anwendung von Glimepirid nicht den Empfehlungen der Fachinformation.</p> <p>Die Empfehlung der Zulassung für Glimepirid lautet:</p> <p><i>Bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Metformin alleine keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann eine Kombinationstherapie mit Glimepirid eingeleitet werden. Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die</i></p> | <p>Mit einer Initialdosis von 2 mg und einer schrittweisen Dosiserhöhung um jeweils 2 mg auf ggf. bis zu 6 mg erfolgte in dieser Studie eine intensive Titration des Sulfonylharnstoffes Glimepirid. Auch wenn die Gabe dieser Initialdosis bzw. eine Dosissteigerung um jeweils 2 mg aus den Angaben in der Fachinformation ableitbar ist<sup>45</sup>, erscheint es fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle Patienten geeignet ist. Gemäß Fachinformation wird empfohlen, die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosierung zu beginnen und in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechsellage schrittweise die Dosis zu erhöhen. Dies schließt auch eine Initialdosis von 1 bis 2 mg ein, so dass für einen Teil der Patienten eine Initialdosis von 1 mg ausreichend gewesen wäre. Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass im Verlauf der anschließenden Titration eine Dosis von 3 mg oder 5 mg für einen Teil der Patienten die erforderliche Dosis</p> |

<sup>45</sup> Fachinformation Amaryl (Glimepirid), Stand April 2013

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/><br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p><i>dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird.</i></p> <p>Hier wird folglich nicht ein Beginn der Titration mit 1mg oder „der niedrigsten Dosis“, sondern der Beginn mit einer „niedrigen“ Dosis empfohlen. Da 2mg der zweitniedrigsten zugelassenen Glimepirid-Dosis entsprechen, war die Anwendung dieser Dosierung in der Studie absolut zulassungskonform. (12)</p> | <p>für eine adäquate Blutzuckerkontrolle dargestellt hätte und somit ein Teil der Patienten durch fehlende Titration ggf. unterdosiert war, bzw. durch eine Dosiserhöhung um ausschließlich 2 mg auf eine Tagesdosis von 4 mg oder 6 mg überdosiert war. Somit war eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten einer zulassungskonformen Glimepirid-Dosierung in dieser Studie nicht möglich.</p> <p>Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von &gt; 100 mg/dl (entsprechend 112 mg/dl Plasmaglukose), ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird<sup>46</sup>. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit ebenfalls noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen.</p> <p>Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei 7,3 %, bei 50 % der Patienten ≤ 7,2 % und somit bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %<sup>42</sup>. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung, insbesondere vor dem Hintergrund des straffen Titrationsschemas, angezeigt war.</p> |

<sup>46</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Seite,<br>Zeile      | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/><br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|--|
|                      |  | Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffes Glimепirid erfolgte, wird die Studie LAF237A2308 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. |
| S.19<br>Zeile<br>3ff | <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG lehnt in seiner Stellungnahme eine Bewertung der Studie LAF237A2308 zur Beantwortung der Fragestellung A2 (Vildagliptin plus Metformin) ab, da hier nur im Sulfonylharnstoff-Arm eine blutzuckersenkende Substanz zur Titration herangezogen werde. Damit werden aus Sicht des IQWiG in dieser Studie nicht nur Wirkstoffe, sondern Therapieregime mit unterschiedlichen Therapiezielen miteinander verglichen.</p> <p>Auch entspreche die Anwendung der Sulfonylharnstoffe nicht den Empfehlungen der Fachinformation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist die Begründung auf Basis der verschiedenen Dosierungsschemata nicht situationsgerecht:</p> | Siehe Ausführungen Seite 245 ff.   |

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/><br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Die in der Studie verwendeten Dosierungen für Vildagliptin und den Sulfonylharnstoffen sind zulassungskonform und spiegeln die Patientenversorgung in der täglichen Praxis wider. Im klinischen Alltag ist es nicht möglich, mit Sulfonylharnstoffen ohne zielwertadaptierte Titration zu therapieren. Die in der zitierten Studie durchgeführte Titration der Sulfonylharnstoffe erfolgte in den üblichen Dosierungsschritten.</p> <p>Die Patienten der Sulfonylharnstoff-Studienarme wurden somit hinsichtlich des Dosierungsschemas praxisnah und zulassungskonform behandelt und dem Vildagliptin-Studienarm gegenübergestellt. Ein fixed-dose Studienarm wäre mit dem Risiko erhöhter Hypoglykämie-Raten behaftet, ethisch daher kaum zu rechtfertigen gewesen, und hätte dem für die Beurteilung des Patientennutzen relevanten Behandlungsschema widersprochen.</p> <p>Auf der anderen Seite ist gemäß der Zulassung von Vildagliptin eine fixe Dosierung vorgeschrieben. Hier wäre eine potenzielle Titration vom praxisüblichen Behandlungsschema abgewichen und als off-label zu betrachten.</p> <p>Beim Vergleich der beiden Therapiearme ist das gewählte Studiendesign somit jeweils als State of the Art anzusehen. Es wurde zudem von den Zulassungsbehörden akzeptiert.</p> <p>Die Empfehlungen der Zulassungsbehörde entsprechend dem gewählten Studiendesign sind wie folgt formuliert:</p> |   |



Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/><br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><i>The demonstrated optimal dose should be used for both the test drug and, in active-controlled studies, the comparator. If applicable, the dose should be progressively up-titrated until the maximal tolerated or recommended dose is reached.</i></p> <p>Die gewählte Dosierung der Sulfonylharnstoffe in Kombination mit Metformin entspricht dem Zulassungsstatus. Hier sei exemplarisch auf die Fachinformation von Glimepirid hingewiesen:</p> <p><i>Bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Metformin alleine keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann eine Kombinationstherapie mit Glimepirid eingeleitet werden. Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird.</i></p> <p>Hier wird folglich nicht ein Beginn der Titration mit 1mg oder „der niedrigsten Dosis“, sondern der Beginn mit einer „niedrigen“ Dosis empfohlen. Da 2mg der zweitniedrigsten zugelassenen Glimepirid-Dosis entsprechen, war die Anwendung in der Studie absolut zulassungskonform. (1, 12, 17).</p> |   |

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Seite,<br>Zeile        | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|------------------------|--|--|
| S, 19<br>Zeile<br>16ff | <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG verweist in seiner Bewertung der Fragestellung A2 auf einen durchschnittlichen HbA1c-Wert (Langzeitmarker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel) in der Gesamtstudienpopulation von 7,3 % bzw. von <math>\leq 7,2</math> % bei 50% der Patienten. Damit sei für einen relevanten Teil der Patienten nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung auszugehen.</p> <p>Diskutiert wird, dass im Einzelfall ein HbA1c-Wert von <math>&gt; 7,5\%</math> akzeptiert werden kann, wenn aus individuellen Gründen keine optimale Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. In den aktuellen Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaften findet sich allerdings keine diesbezügliche Formulierung oder Empfehlung. Unzweifelhaft ist demgegenüber in der medizinischen Wissenschaft, dass ein Wert <math>&lt; 6,5\%</math> für eine optimale Blutzuckerkontrolle anzustreben ist. Dies entspricht den aktuell verfügbaren Empfehlungen z.B. der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Insofern sind die angegebenen Werte als Marker einer unbefriedigenden Blutzuckerkontrolle klinisch relevant und korrekt abgebildet. (18)</p> | <p>Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei 7,3 %, bei 50 % der Patienten <math>\leq 7,2</math> % und somit bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung, insbesondere vor dem Hintergrund des straffen Titrationsschemas, angezeigt war.</p> |

Stellungnehmer: UCB Pharma SA, vertreten durch die UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter

| Seite,<br>Zeile        | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/><br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------|--|---|
| S. 26,<br>Zeile<br>6ff | <p>Anmerkung</p> <p>Die Beantwortung der Fragestellung A4 (Vildagliptin plus Insulin mit oder ohne Metformin) auf Basis der placebokontrollierten, direkt-vergleichenden Studie LAF237A23135 hält das IQWiG für ungeeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war.</p> <p>Die internationalen Standards (z.B. CHMP Guidelines) sind auch hier eindeutig und widersprechen der Bewertung des IQWiG:</p> <p>Hier heißt es:</p> <p><i>To avoid dose adaptation of the background glucose lowering agent(s) throughout the study, unless this is necessary for safety reasons. <b>In the maintenance period also the test and comparator medications should be kept stable as far as possible.</b> (1)</i></p> | Siehe Ausführungen Seite 238 ff.                    |

## Literaturverzeichnis

1. EMA. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. London: 2012.
2. Halimi S, Raccach D, Schweizer A, Dejager S. Role of vildagliptin in managing type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Current medical research and opinion*. 2010 Jul;26(7):1647-56. PubMed PMID: 20441397.
3. Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. Diabetes mellitus in Deutschland. *GBE kompakt*. 2011;2(3).
4. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, Banerji MA, Schweizer A, Couturier A, et al. Management of type 2 diabetes in treatment-naïve elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes care*. 2007 Dec;30(12):3017-22. PubMed PMID: 17878242.
5. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population  $\geq 75$  years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011 Jan;13(1):55-64. PubMed PMID: 21114604.
6. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009 Aug;11(8):804-12. PubMed PMID: 19476473.
7. Fachinformation. Jalra, UCB Pharma GmbH. Stand Oktober 2012.
8. BÄK, KBV, AWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage. Version 5, 2010, zuletzt verändert: Mai 2013 2010 [07/17/2013]. Available from: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/nvl-001dl\\_S3\\_Nierenerkrankungen\\_bei\\_Diabetes\\_Erwachsene\\_2013-05\\_01.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/nvl-001dl_S3_Nierenerkrankungen_bei_Diabetes_Erwachsene_2013-05_01.pdf).
9. Schroeder H-E, Haas S, Achenbach H, Rothe U, Schulze J, Hans S, et al. Fachkommission Diabetes Sachsen, Diabetische Komplikationen. Nephropathie. 4th ed. Dresden 2002 [07/17/2013]. Available from: <http://www.imib.med.tu-dresden.de/diabetes/leitlinien/Index.htm>.
10. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011 Oct;13(10):947-54. PubMed PMID: 21733061.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ. Zunahme von Spontanberichten über Metformin-assoziierte Laktatazidosen (Aus der UAW-Datenbank)2013 07/17/2013; 110. Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/20130308.html>.
12. Fachinformation. Amaryl, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Stand April 2013.
13. Fachinformation. Metformin, Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. Stand Januar 2011.
14. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1148-55. PubMed PMID: 17387446.
15. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013 Mar;15(3):252-7. PubMed PMID: 23039321.

16. Schweizer A, Foley JE, Kothny W, Ahren B. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's effect in combination with insulin. *Vascular health and risk management*. 2013;9:57-64. PubMed PMID: 23431062. Pubmed Central PMCID: 3575159.
17. Fachinformation. Diamicron UNO 60 mg, SERVIER Deutschland GmbH. Stand Juli 2012.
18. Matthaei S. et al., Behandlung des Diabetes mellitus Typ2. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2012;S 124-129(7):S83.

### 5.13 Stellungnahme PD Dr. med. B. Manfras

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 22.07.2013                             |
| Stellungnahme zu  | <i>Vildagliptin - 2013-04-01-D-049</i> |
| Stellungnahme von | <i>PD Dr. med. B. Manfras</i>          |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. B. Manfras

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>Das Vorgehen des IQWiG zur Nutzenbewertung ist aus der medizinisch-wissenschaftlichen Betrachtung nicht schlüssig. Insbesondere das Vorgehen, Zulassungsstudien in der Bewertung aus formalen Gründen auszuschließen, ist ein unwissenschaftliches Vorgehen. Als Beispiel sei die Tatsache angefügt, dass das IQWiG ein Studiendesign nicht anerkennt und somit von der Nutzenbewertung ausschließt, das die Zulassungsbehörde anerkannt hat (1) (Kombination von Vildagliptin mit Insulin: Vildagliptin - Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, 25.03.2013).</p> <p>Ferner ist keine plausible Begründung ableitbar, warum das IQWiG eine Zulassungsstudie für die Kombination von Vildagliptin mit Metformin mit der Begründung ablehnt, die Vergleichstherapie (Glimepid) sei nicht zulassungskonform eingesetzt worden. Die entsprechende Fachinformation beschreibt die Dosistitration ausgehend von „niedrigen“ Startdosis. Die Dosis 2 mg entspricht einer solchen geforderten niedrigen Startdosis.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG nach Anerkennung und Ablehnung von Zulassungsstudien und die Ablehnung eines Zusatznutzens aus formalen Gründen wird nicht der großen gesundheitspolitischen Herausforderung der stark steigenden Prävalenz des Typ 2 Diabetes in unserer Bevölkerung gerecht. Auch auf der Ebene des einzelnen Patienten wird die Nutzungsbewertung des</p> | <p>Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen der Kombination von Vildagliptin auftragsgemäß auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die die Geschäftsstelle dem pharmazeutischen Unternehmer auf dessen Anforderung hin im Beratungsgespräch zur Erstellung des Dossiers gemäß § 8Abs.1 Satz 2 empfohlen hat, bewertet.</p> <p>Siehe Ausführungen Seite 69 ff.</p> |

Stellungnehmer: PD Dr. med. B. Manfras

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>IQWiG der Behandlungssituation nicht gerecht, da sehr wohl patientenrelevante Endpunkte, wie ein niedrigeres Hypoglykämierisiko festgestellt werden (2), jedoch in der endgültigen Nutzenbewertung nicht abgebildet sind.</p> <p>Die Vergleichstherapie mit einem Sulfonylharnstoff wird in Fachkreisen aufgrund eines inzwischen in zahlreichen Studien und Metaanalysen nachgewiesenen ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofils und des Hypoglykämierisikos (4) zunehmend als unsicher eingestuft. Auch die vom IQWiG geforderte Vergleichstherapie müsste konsequenterweise den gleichen Bewertungsmaßstäben unterzogen werden, wie die innovativen Substanzen.</p> | <p>Zu DPP4-Inhibitoren liegen bisher noch keine Ergebnisse aus hochwertigen Langzeitstudien vor, welche eine erhöhtes oder verringertes kardiovaskuläres Risiko ausschließen oder bestätigen können.</p> <p>Im Gegensatz hierzu ergeben sich aus randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien, in denen die heute verfügbaren Sulfonylharnstoffe im Rahmen einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie eingesetzt worden sind, keine Hinweise, dass Sulfonylharnstoffe generell das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (ADVANCE, UKPDS). In diesen Studien wurde unter einer Sulfonylharnstoff basierten Therapie ein verringertes Risiko für mikrovaskuläre Folgekomplikationen des Diabetes mellitus gefunden. Entsprechende Daten liegen für Vildagliptin noch nicht vor. Aus überwiegend retrospektiven Beobachtungsstudien, bei denen grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist, ergeben sich uneinheitliche Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Es finden sich ebenso große Beobachtungsstudien, die ein solches Risiko nicht bestätigen z.B. <i>Kahler et al. Impact of Oral Antihyperglycemic Therapy on All-Cause Mortality Among Patients With Diabetes in the Veterans Health Administration Diabetes Care 30:1689–1693, 2007.</i></p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme



## Literaturverzeichnis

- (1) Vildagliptin - Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, 25.03.2013
- (2) IQWiG Dossierbewertung Vildagliptin, 27.06.2013
- (3) Fachinformation Amaryl, Stand: April 2013
- (4) Hirst, J A et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis Diabetologia. 2013 May;56(5):973-84; Epub 2013 Mar 15

#### 5.14 Stellungnahme AG Pharmakoepidemiologie

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | << 21.Juli.2013 >>   |
| Stellungnahme zu  | << Vildagliptin >>   |
| Stellungnahme von | << <i>AG Pharmakoepidemiologie in der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)</i> >> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AG Pharmakoepidemiologie

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>Mit den DPP-4-Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin wurden erstmals pharmazeutische Hersteller von Arzneimitteln des sog. Bestandsmarktes zur Vorlage von Nutzenbewertungs-Dossiers gemäß § 35a SGB V aufgefordert. Es wurden Dossiers für insgesamt 6 Arzneimittel-Formulierungen eingereicht und vom IQWiG bewertet (die genannten DPP-4-Inhibitoren als Monopräparate, sowie jeweils in fixer Kombination mit Metformin). Obwohl es sich um bereits längere Zeit auf dem Markt befindliche Arzneimittel handelt, wurden in den vorliegenden Nutzendossiers ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt (Einschlusskriterium für Studieneinschluss).</p> <p><b>Da das IQWiG diese Vorgehensweise in seinen Dossier-Bewertungen nicht kommentiert oder kritisiert hat, sondern offenbar ebenfalls als akzeptabel einstuft, nehmen wir hierzu wie folgt Stellung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Beschränkung auf RCTs entspricht dem üblichen Vorgehen bei der Bewertung von Arzneimitteln gemäß AMNOG, wird aber der besonderen Situation einer Nutzenbewertung von bereits längerer Zeit auf dem Markt verfügbaren Arzneimitteln („Bestandsmarkt“) nicht gerecht. Insbesondere für die Identifizierung und Quantifizierung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) stellen Beobachtungsstudien nach der Marktzulassung eine wichtige Informationsquelle dar.</li> <li>• RCTs vor Marktzulassung haben in Bezug auf UAW (z.B. auf-</li> </ul> | <p>Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO).</p> <p>Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. Darüber hinaus hat er darzulegen, inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zu-</p> |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>grund ihrer oft restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien, sowie ihrer eingeschränkten Beobachtungsdauer und statistischen Power) nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Dies gilt insbesondere für seltene schwere UAW, welche die Nutzen-Risiko-Bewertung u.U. stark beeinflussen können.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Berücksichtigung von Evidenz außerhalb von RCTs ist in den IQWiG Methoden 4.0 explizit vorgesehen, hier beschäftigt sich ein Abschnitt (Kapitel 7.1.3 ) speziell mit der Rangordnung verschiedener Studienarten (inkl. Beobachtungsstudien wie Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien). Unklar bleibt hingegen, wann das IQWiG die Suche nach derartiger Evidenz im Rahmen von Nutzenbewertungen empfiehlt (oder selber durchführt) und wann die Beschränkung auf RCTs als ausreichend angesehen wird. <b>Aus unserer Sicht sollten <u>zumindest</u> für Arzneimittel des sog. Bestandsmarktes auch bewertungsrelevante Beobachtungsstudien, die entsprechenden Qualitätskriterien genügen, identifiziert und berücksichtigt werden. Dieses gilt insbesondere für Studien zu Fragestellungen der Arzneimittelsicherheit. Die Beurteilung von Unterschieden im UAW-Profil von zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie (größerer / geringerer Schaden) kann einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung haben.</b></li> <li>Für Arzneimittelsicherheits-Aspekte können auch Fallserien oder Einzelfallberichte (trotz aller damit verbundenen Limitationen) eine wichtige Evidenzquelle darstellen. Es ist bislang</li> </ul> | <p>satznutzens geeignet ist. Die Anerkennung des Zusatznutzens auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird (vgl. § 5 Abs. 3 AM-NutzenV i.V.m. Kapitel 5 § 5 Abs. 3 Satz 3 bis 5 VerfO).</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise ist unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe darzulegen und es ist zu bewerten, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt; Absatz 4 Satz 1 Halbs. 2 gilt entsprechend. Die vorgelegten Studien werden hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität und ihrer Aussagekraft zur Relevanz des Zusatznutzens bewertet (Kapitel 5 § 5 Abs. 6 Satz 1 bis 2 VerfO).</p> |

Stellungnehmer: AG Pharmakoepidemiologie

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>unklar, wie eine derartige (nicht mit statistischer Signifikanz abbildbare Evidenz) in die aktuelle Nutzenbewertungs-Methodik integriert werden kann.</p> <p><b>Die Dossier-Bewertungen des IQWiGs beeinflussen nicht nur die konkreten Bewertungsentscheidungen des G-BA, sondern haben auch eine wichtige Signalwirkung für das Vorgehen der pharmazeutischen Unternehmen in zukünftigen Nutzenbewertungen. Aus unserer Sicht erscheint es daher dringend erforderlich, von Seiten des IQWiGs und des GBAs auf die Notwendigkeit der Berücksichtigung von Beobachtungsstudien hinzuweisen, wenn Arzneimittel des sog. Bestandsmarktes zur Vorlage von Nutzenbewertungs-Dossiers aufgerufen werden. Dies gilt insbesondere für Beobachtungsstudien zu Fragestellungen der Arzneimittelsicherheit. In Bezug auf die aktuellen Dossier-Bewertungen des IQWiGs zu DPP-4-Inhibitoren weisen wir darauf hin, dass aufgrund der auf RCTs beschränkten Einschlusskriterien unter Umständen bewertungsrelevante Evidenz aus bereits vorliegenden pharmakoepidemiologischen Beobachtungsstudien unberücksichtigt geblieben ist (eine Auflistung potentiell relevanter Beobachtungsstudien, identifiziert mittels unsystematischer Suche in MEDLINE, findet sich in der Stellungnahme ganz unten).</b></p> |   |

Stellungnehmer: AG Pharmakoepidemiologie

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><b>Für die AG Pharmakoepidemiologie in der DGEpi und GMDS</b></p> <p>Dr. Tania Schink (Sprecherin)<br/>PD Dr. Frank Andersohn (Stellvertretender Sprecher)<br/>Prof. Dr. Edeltraut Garbe (Vormalige Sprecherin)</p> <p><b>Anmerkung:</b> Die vorliegende Stellungnahme wurde entworfen von Frank Andersohn, Edeltraut Garbe und Tania Schink. Danach wurde sie an alle Mitglieder &amp; Interessierte der AG Pharmakoepidemiologie in der DGEpi und GMDS versandt, mit der Bitte um Kommentierung. Kommentare wurden soweit wie möglich in der finalen Version der Stellungnahme berücksichtigt. Dennoch stellt die Stellungnahme nicht notwendiger Weise die persönliche Meinung aller Mitglieder der AG Pharmakoepidemiologie in der DGEpi und GMDS dar.</p> <p><u>Originalarbeiten</u></p> <p>Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2009 Apr;25(4):1019-27.</p> <p>Horton ES, Silberman C, Davis KL, Berria R. 43. Weight loss, gly-</p> |   |

Stellungnehmer: AG Pharmakoepidemiologie

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>cemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. <i>Diabetes Care</i>. 2010 Aug;33(8):1759-65.</p> <p>Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. <i>Diabetes Care</i>. 2010 Nov;33(11):2349-54.</p> <p>Ludvik B, Daniela L. Efficacy and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin. A prospective observational study in austrian primary care. <i>Wien Klin Wochenschr</i>. 2011 Apr;123(7-8):235-40.</p> <p>Hassanein M, Hanif W, Malik W, Kamal A, Geransar P, Lister N, Andrews C, Barnett A. Comparison of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin and the sulphonylurea gliclazide in combination with metformin, in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: results of the VECTOR study. <i>Curr Med Res Opin</i>. 2011 Jul;27(7):1367-74.</p> <p>Pendergrass M, Fenton C, Haffner SM, Chen W. Exenatide and sitagliptin are not associated with increased risk of acute renal failure: a retrospective claims analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i>. 2012 Jul;14(7):596-600.</p> <p>Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice-results of the PROVIL-study. <i>World J Diabetes</i>. 2012 Sep 15;3(9):161-9.</p> <p>Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal</p> |   |

Stellungnehmer: AG Pharmakoepidemiologie

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. JAMA Intern Med. 2013 Apr 8;173(7):534-9.</p> <p>Arase Y, Kawamura Y, Seko Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto-Sekine Y, Hsieh SD, Amakawa K, Ogawa K, Matsumoto N, Iwao A, Tsuji H, Hara S, Mori Y, Okubo M, Sone H, Kobayashi T. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Res. 2013 Mar 12.</p> <p>Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, Asche CV, Sandhu-Minhas JK, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. BMJ. 2013 Apr 25;346:f2267.</p> <p>Gueler I, Mueller S, Helmschrott M, Oeing CU, Erbel C, Frankenstein L, Gleißner C, Ruhparwar A, Ehlermann P, Dengler TJ, Katus HA, Doesch AO. Effects of vildagliptin (Galvus®) therapy in patients with type 2 diabetes mellitus after heart transplantation. Drug Des Devel Ther. 2013 Apr 8;7:297-303.</p> <p><u>Methoden-Paper (u.U. relevant für zukünftige (erneute) Nutzenbewertungen)</u></p> <p>Fireman B, Toh S, Butler MG, Go AS, Joffe HV, Graham DJ, Nelson JC, Daniel GW, Selby JV. A protocol for active surveillance of</p> |   |



Stellungnehmer: AG Pharmakoepidemiologie

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>acute myocardial infarction in association with the use of a new antidiabetic pharmaceutical agent. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Jan;21 Suppl 1:282-90.</p> <p>Lo Re V 3rd, Haynes K, Ming EE, Wood Ives J, Horne LN, Fortier K, Carbonari DM, Hennessy S, Cardillo S, Reese PP, Reddy KR, Margolis D, Apter A, Kimmel SE, Roy J, Freeman CP, Razzaghi H, Holick CN, Esposito DB, Van Staa TP, Bhullar H, Strom BL. Safety of saxagliptin: rationale for and design of a series of post-marketing observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Nov;21(11):1202-15.</p> |   |
|  |   |
|  |   |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

### 5.15 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

|                   |                                   |
|-------------------|-----------------------------------|
| Datum             | 22.07.2013                        |
| Stellungnahme zu  | Vildagliptin                      |
| Stellungnahme von | <i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p><b>Zielpopulationen</b></p> <p>In der Nutzenbewertung zu Vildagliptin kommt das IQWiG zu folgender Aussage:</p> <p><i>„Insgesamt sind die für die 5 Indikationen angegebenen Anzahlen der GKV-Patienten in der Zielpopulation in ihrer Größenordnung plausibel.“</i></p> <p>Dieser Aussage können wir nicht folgen, da aus unserer Sicht die Zielpopulationen in den drei unten dargestellten Indikationen (siehe Tabelle) anders zu ermitteln sind.</p> <p>Grundsätzlich gilt für die Berechnung jeder Zielpopulation, dass die Behandlung entweder mit dem zu bewertenden Arzneimittel (auch in Kombination) oder mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erfolgen kann. Dieser Annahme folgend ist z.B. der Anteil der Patienten, die Insulin + Sulfonylharnstoff (durch den G-BA festgelegte zVT) erhalten, der Indikation „in Kombination mit Sulfonylharnstoff“ zuzurechnen. Analog verhält es sich bei der Indikation „in Kombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff“. Hier muss die Gruppe der Patienten auf einer Insulin plus Metformin-Therapie (zVT) hinzugerechnet werden. Diese transparente und konsistente Vorgehensweise stellt sicher, dass Doppelzählungen vermieden werden und</p> | <p>Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.</p> <p>Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen veröffentlichten Patientenzahlen der für die Behandlung mit Gliptinen infrage kommenden Patientengruppen berücksichtigt der G-BA die in den bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne.</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |   |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
|---|--|---|-------------------|--------------------------------------|-------------------------|-------|-----------------------------------|-------|--------------|--------------|---|-------------------------------------|-------|---------------------------|--------|--------------|---------------|--|--|-------|-----------------------------------|-------|----------------------------|--------|-----|---------|--------------|---------------|--|
| <p>eine eindeutige Zuordnung der Gruppen si-chergestellt wird.</p> <p>Unseres Erachtens ist eine willkürliche Aufteilung dieser Gruppen zwischen den einzelnen Indikationen mangels valider Daten verzerrungsanfällig und wenig zielführend. Die fehlende Berücksichtigung der zVT, führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation und zu einer Inkonsistenz in der Vorgehensweise. Eine genauere Verteilung der Patienten mit zVT (siehe Tabelle) auf die in Frage kommenden Indikationen ist aufgrund fehlender Daten nicht präziser möglich.</p>   | <p>Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.</p> |   |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indikation</th> <th>Gruppen zur Ermittlung der Zielpopulation</th> <th>Zahlen im Dossier</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">In Kombination mit Sulfonylharnstoff</td> <td>Sulfonylharnstoff + OAD</td> <td>29977</td> </tr> <tr> <td>Insulin + Sulfonylharnstoff (zVT)</td> <td>40195</td> </tr> <tr> <td><b>Summe</b></td> <td><b>70172</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">In Kombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff</td> <td>Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD</td> <td>69069</td> </tr> <tr> <td>Insulin + Metformin (zVT)</td> <td>254612</td> </tr> <tr> <td><b>Summe</b></td> <td><b>323681</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="5">In Kombination mit Insulin +/- Metformin</td> <td>BOT mit einem OAD (ohne Metformin und ohne SU)</td> <td>28027</td> </tr> <tr> <td>BOT mit zwei OAD (Metformin plus)</td> <td>94467</td> </tr> <tr> <td>CT (ohne eGFR &lt; 30 ml/min)</td> <td>162842</td> </tr> <tr> <td>ICT</td> <td>396.525</td> </tr> <tr> <td><b>Summe</b></td> <td><b>681861</b></td> </tr> </tbody> </table> | Indikation   | Gruppen zur Ermittlung der Zielpopulation | Zahlen im Dossier | In Kombination mit Sulfonylharnstoff | Sulfonylharnstoff + OAD | 29977 | Insulin + Sulfonylharnstoff (zVT) | 40195 | <b>Summe</b> | <b>70172</b> | In Kombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff | Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD | 69069 | Insulin + Metformin (zVT) | 254612 | <b>Summe</b> | <b>323681</b> | In Kombination mit Insulin +/- Metformin | BOT mit einem OAD (ohne Metformin und ohne SU) | 28027 | BOT mit zwei OAD (Metformin plus) | 94467 | CT (ohne eGFR < 30 ml/min) | 162842 | ICT | 396.525 | <b>Summe</b> | <b>681861</b> |  |
| Indikation  | Gruppen zur Ermittlung der Zielpopulation  | Zahlen im Dossier                         |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
| In Kombination mit Sulfonylharnstoff  | Sulfonylharnstoff + OAD  | 29977                                     |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
|   | Insulin + Sulfonylharnstoff (zVT)  | 40195                                     |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
|   | <b>Summe</b>   | <b>70172</b>                              |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
| In Kombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff   | Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD  | 69069                                     |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
|   | Insulin + Metformin (zVT)  | 254612                                    |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
|   | <b>Summe</b>   | <b>323681</b>                             |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
| In Kombination mit Insulin +/- Metformin  | BOT mit einem OAD (ohne Metformin und ohne SU)   | 28027                                     |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
|   | BOT mit zwei OAD (Metformin plus)  | 94467                                     |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
|   | CT (ohne eGFR < 30 ml/min)   | 162842                                    |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
|   | ICT  | 396.525                                   |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
|   | <b>Summe</b>   | <b>681861</b>                             |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |
| <p><b>Die Zielpopulationen für die dargestellten Indikationen sind aus unserer Sicht nicht plausibel und sollten entsprechend der obigen Tabelle korrigiert werden.</b></p>   |  |   |                   |                                      |                         |       |                                   |       |              |              |   |                                     |       |                           |        |              |               |  |  |       |                                   |       |                            |        |     |         |              |               |  |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p><b><i>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei insulinbasierten Therapien</i></b></p> <p>Bezüglich der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellt der pU nachvollziehbar dar.“</i></p> <p>Dieser Meinung des Instituts können wir uns nicht anschließen, da viele für den Therapieerfolg notwendige Hilfsmittel aus dem Hilfsmittelkatalog der gesetzlichen Krankenversicherung bei dieser Betrachtung unberücksichtigt bleiben. So gilt es insbesondere für die insulinbasierten Therapien, dass neben Blutzuckerteststreifen, das Blutzuckermessgerät, die Lanzetten, die Insulin-Pens und die Pen-Nadeln zu berücksichtigen sind, da Sie auch regelhaft durch die gesetzliche Krankenversicherung erstattet werden.</p> | <p>Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Kosten für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzucker.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>ckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.</p> <p>Der G-BA hat diese Argumente berücksichtigt und mit Beschluss des G-BA vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die Angaben zu der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Vildagliptin/Metformin unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ um die Aufnahme von Einmalnadeln zur Applikation von Humaninsulin geändert, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Ge-</p> |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
|  | <p>brauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme (siehe Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin/Metformin vom 23. Januar 2014).</p>  |
| <p><b><i>Kosten der Intensivierung einer Insulintherapie</i></b></p> <p>Die Kosten der <b><u>Intensivierung</u></b> einer Insulintherapie sind aus unserer Sicht in der aktuellen IQWiG-Dossierbewertung zu Saxagliptin nicht adäquat abgebildet.</p> <p>Ausgehend von einer nicht ausreichenden Insulintherapie mit oder ohne Metformin führt die zusätzliche Gabe eines anderen oralen Antidiabetikums zu einer Beibehaltung oder gar zu einer Verringerung der Insulindosis.</p> <p>Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie hingegen erfolgt eine Steigerung der Insulindosis bzw. eine Umstellung des Insulintherapie-regimes, wie das IQWiG korrekt ausführt. Eine Umstellung des Insulintherapie-regimes erfordert den Einsatz anderer Insulin-Formulierungen bzw. –Typen, andere Injektionsfrequenzen sowie engmaschigeres Blutzucker-Monitoring.</p> | <p>Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.</p> |

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Vor diesem Hintergrund sind dann aber auch die dadurch entstehenden Kosten abzubilden, d. h. Kosten für eine Insulindosiserhöhung einer bestehenden basalunterstützten oralen Therapie (BOT), für einen Regimewechsel zu einer konventionellen Insulintherapie (CT) oder für einen Regimewechsels zu einer intensivierten Insulintherapie (ICT), mit ihren jeweiligen Verbräuchen und Kosten für Insulin, Insulinpens, Pen-Nadeln, Blutzuckerteststreifen, Alkoholtupfer sowie Lanzetten. |   |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme



## **Literaturverzeichnis**

1. IMS 2012. Therapie der Type-2-Diabetes Patienten (IMS Disease Analyzer).

### 5.16 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 22.07.2013  |
| Stellungnahme zu  | Vildagliptin (Galvus®, Jalra®, Xiliarx®)  |
| Stellungnahme von | vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.<br>Hausvogteiplatz 13<br>10117 Berlin<br>Dr. Ch.-Markos Dintsios, Dr. Andrej Rasch |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p><b>Einleitung</b></p> <p>Am 1. Juli 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Vildagliptin (Galvus®, Jalra®, Xiliarx®) von Novartis (i) der Monotherapie, (ii) zweifacher Kombination mit Metformin bzw. Sulfonylharnstoff bzw. Insulin (mit oder ohne Metformin) und (iii) dreifacher Kombination zusammen mit Metformin und Sulfonylharnstoff zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 veröffentlicht. Die Bewertung erfolgte im Vergleich zu (i) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) für die Monotherapie, (ii) Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) für die Kombination mit Metformin, (iii) Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin für die Kombination mit Sulfonylharnstoff, (iv) Humaninsulin plus Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam) für die Tripelkombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff sowie (v) Humaninsulin plus Metformin (nur mit Humaninsulin, wenn Metformin unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin). Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass für alle Kombinationen im eingereichten Dossier keine relevanten direkt vergleichenden Studien vorgelegt wurden bzw. andere zweckmäßige Vergleichstherapien als die vom G-BA festgesetzten ange-</p> | <p>Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (siehe Seite 275 ff.)</p> |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>wendet wurden oder die durchgeführten indirekten Vergleiche ungeeignet sind und somit sich kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.</p> <p>(1) Für die Monotherapie wurden keine direkt vergleichenden Studien eingereicht. Der Hersteller führt einen indirekten Vergleich von Vildagliptin gegenüber Glimepirid über den Brückenkompatorator Gliclazid durch, für den er 3 Studien vorlegt (LAF237A2310, GUIDE und Kaneko 1993). Das IQWiG erachtet diese Studien als ungeeignet, weil sie nicht in der relevanten Patientenpopulation durchgeführt wurden. (2) Für den Vergleich von Vildagliptin plus Metformin hat der Hersteller vier direkt vergleichende Studien vorgelegt (LAF237A2308, LAF237ADE06T, LAF237AFR03 und Jeon 2011), die nach Auffassung des IQWiG ungeeignet sind, weil entweder die Anwendung von Glimepirid nicht zulassungskonform erfolgte oder die Patienten auf eine fixe Metformin-Dosis umgestellt wurden bzw. eine zu geringe Anzahl an Patienten mit Glimepirid behandelt wurde. (3) Für die Kombination von Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff sowie (4) für die Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin identifiziert der Hersteller keine Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. (5) Für die Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) legt der Hersteller sowohl Daten für einen direkten Vergleich als auch für einen indirekten Vergleich vor. Für den direkten Vergleich reicht der Hersteller die placebokontrollierte Studie LAF237A23135 ein, aus der nur die Patienten mit Metformin-Vorbehandlung ausgewertet werden. Die</p> |   |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Studie ist laut IQWiG ungeeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Für den indirekten Vergleich werden 9 Studien vorgelegt (Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimmattila 1999, Aviles-Santa 1999, Douek 2005, Giugliano 1993 sowie LAF237A23135), die nach Auffassung des IQWiG ungeeignet sind, weil der jeweilige Brückenkomparator nicht vergleichbar zur Studie LAF237A23135 ist und damit nicht die Ähnlichkeitsannahme erfüllt wird.</p> <p>Den Prinzipien der evidenz-basierten Medizin folgend, muss die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden. Wenn bei direkt vergleichenden Studien die Zulassungskonformität der Anwendung von Sulfonylharnstoffen in den Vergleichsgruppen und die Optimierung der Insulin- bzw. Metformingabe in den Interventionsgruppen angezweifelt werden, können die Hersteller keinen Ausweg aus diesem für die Bewertung von Antidiabetika in Deutschland geltend gemachten Dilemma finden. Wenn dann noch bei indirekten Vergleichen die methodischen Hürden so hoch angesetzt werden, dass diese zwangsläufig scheitern, ist auch dieser potenzielle Ausweg erfolglos. Es stellt sich die Frage nach dem Stellenwert indirekter Vergleiche im Bewertungsverfahren.</p> |   |
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Andreas Fritsche, Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen, Universitätsklinikum</p>   | <p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung</p> |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Tübingen) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund auch zu fordern.</p> | <p>externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung (oder Nicht-Einbindung) (bei entsprechender Nicht-Einbindung siehe Ipilimumab) von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p> |
| <p><b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.2 Fragestellung sowie 2.3 Fragestellung A1: Monotherapie mit Vildagliptin, 2.4 Fragestellung A2: Kombination Vildagliptin plus Metformin, 2.5 Fragestellung A3: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff, 2.6 Fragestellung A4: Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin), 2.7 Fragestellung A5: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin und 2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie 2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b></p> <p>Zusammenfassend wurden für die Monotherapie (Fragestellung A1) keine direkt vergleichenden Studien eingereicht. Der Herstel-</p>   |   |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>ler führt einen indirekten Vergleich von Vildagliptin gegenüber Glimepirid über den Brückenkomparator Gliclazid durch, für den er 3 Studien vorlegt (LAF237A2310, GUIDE und Kaneko 1993). Das IQWiG erachtet diese Studien als ungeeignet, weil sie nicht in der relevanten Patientenpopulation durchgeführt wurden.</p> <p>Laut IQWiG war gemäß Einschlusskriterien der Studie LAF237A2310 weder eine Metformin-Unverträglichkeit noch eine Metformin-Kontraindikation Voraussetzung für den Einschluss der Patienten. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin in der Studie vorgesehen (ab Woche 24). Die Studie wurde daher nicht mit der relevanten Patientenpopulation durchgeführt. Dies gilt auch für die 2 Studien zum Vergleich Glimepirid mit Gliclazid, zu denen der pU die Subgruppenergebnisse der nur mit Diät vorbehandelten Patienten in den indirekten Vergleich einschließt. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studien gehe nach IQWiG nicht hervor, dass die Patienten eine Metformin-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation aufwiesen. Der Hersteller mache keine Aussagen zur Zulassungskonformität der Studienpopulation. Ein Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse werde von ihm ebenfalls nicht erbracht. Die vorgelegten Studien für den indirekten Vergleich seien insgesamt nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Monotherapie Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut IQWiG zu treffen. Darüber hinaus moniert das IQWiG: (i) dass In der Studie LAF237A2310 wird nur im Gliclazid-Arm eine blutzuckersenkende Substanz zur Titration herangezogen, wonach in der Studie nicht nur Wirkstoffe, sondern Therapieregime mit unterschiedlichen</p> | <p>Siehe Ausführungen Seite 159 ff.</p>             |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Therapiezielen miteinander verglichen würden, (ii) die Zielwertvorgaben für die Titration zwischen den 3 Studien unterschiedlich seien, weshalb unklar sei, ob der Brückenkomparator in den Studien ausreichend ähnlich ist und (iii) wegen der deutlich niedrigeren Gliclazid-Dosierung der Brückenkomparator der Studie Kaneo 1993 nicht vergleichbar zu dem der Referenzstudie LAF237A2310 sei. Nach Auffassung des vfa gilt es hier festzuhalten, dass sich im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs, von dem auch das IQWiG davon ausgeht, dass er unsicherere Ergebnisse als direkte Vergleiche liefern wird, die Möglichkeit strukturidentische Studien einzubeziehen, schon aus der Tatsache heraus, dass die in diesen Vergleich einbezogenen Studien unterschiedliche Fragestellungen verfolgen können und eventuell aus unterschiedlichen Zeiten mit entsprechend verschiedenen Standards der Versorgung stammen können, schwindet. Ob beispielsweise die fehlende Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegenüber Metformin einen direkten Einfluss auf die aus dem adjustierten indirekten Vergleich hergeleiteten Effektschätzer nimmt, bleibt offen, denn es besteht auch keine Evidenz dazu, ob solche Patienten hinsichtlich ihrer glykämischen Kontrolle sich anders verhalten bzw. eine andere pathophysiologische Grundannahme hier anzusetzen sei als für die Patienten, die an Diabetes mellitus leiden und eine Metformin-Unverträglichkeit aufweisen. Dass der Hersteller keine Aussagen zur Zulassungskonformität der Studienpopulation mache bzw. ein Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse von ihm ebenfalls nicht erbracht werde, bedeutet nach Auffassung des vfa auch nicht, dass diese Übertragbarkeit nicht gewährleistet sei, solange es auch keine</p> |   |



Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Evidenz für das Gegenteil gibt. Würde der Logik des IQWiG, die den internationalen Methoden der Evidenz-basierten Medizin zumindest nach seiner eigenen Perzeption entspricht, gefolgt, dürfte es auch keine Zulassungen von Arzneimitteln durch die Zulassungsbehörden auf Basis eines Analogieschlusses geben. Dass dem nicht so ist, ist bereits nach einer kurzen Sichtung der Zulassungen von Arzneimitteln, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V diese durchlaufen haben, evident. Die vorgelegten Studien für den indirekten Vergleich sind nach Auffassung des vfa insgesamt geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Monotherapie Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Vorliegende Evidenz sollte nicht unbedacht aus rein formalen Gründen unberücksichtigt bleiben. Potenzielle Fallstricke bzw. Unzulänglichkeiten müssen natürlich diskutiert werden, aber /adjustierte) indirekte Vergleiche an solchen Hürden scheitern zu lassen, entspricht sicherlich nicht der Verwertung bestverfügbarer Evidenz. Zu den ergänzenden Einwänden des IQWiG sei hier angemerkt, dass nach Auffassung des vfa trotz des Titrierens nur im Gliclazid-Arm die vorgelegte Evidenz verwertbar ist und somit einbezogen und kritisch endpunktbezogen diskutiert werden kann, insofern für bestimmte Endpunkte durch das entsprechende Regime eine Effektmodifikation zu erwarten wäre. Auch die unterschiedlichen Blutzuckerzielwerte stellen per se kein Argument diese Studien aufgrund eines quasi unfairen Vergleichs abzulehnen. Vielmehr sollte hier eruiert werden, wie viele Patienten überhaupt die entsprechenden Blutzuckerzielwerte in den jeweiligen Studienarmen erreicht haben, insofern dies im Rahmen der Studie ausreichend dokumentiert</p> |   |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>wurde. Auch hier gelten die selbigen Überlegungen zur Verwertung vorhandener Evidenz und zum nach Auffassung des vfa nicht zielführenden Vorgehen des IQWiG, trotz fehlender Amtsermittlungspflicht, da auch für diese Fragestellung der Hersteller evtl. weitergehende Daten liefern hätte könnte.</p> <p>Allgemein gilt es nach Auffassung des vfa festzuhalten, dass durch das Vorgehen des IQWiG die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs, der per definitionem zumindest nach Auffassung des IQWiG unsicherer als ein direkter Vergleich ist, nicht möglich wird und dass dies auch gegen die Grundmaximen sowohl der Evidenz-basierten Medizin als auch der Entscheidungstheorie verstößt. Dies geschieht aus folgenden Gründen: (i) vorhandene Evidenz würde verworfen werden, unabhängig davon, ob diese Evidenz geringer belastbar ist oder nicht; (ii) Entscheidungen unter Unsicherheit – und klinische Studien sind immer mit Unsicherheit behaftet – müssen auf der bestverfügbaren Informationslage getroffen werden. Abschließend bleibt nach Auffassung des vfa festzuhalten, dass die Vorgehensweise des IQWiG und des G-BA mit indirekten Vergleichen, dieses methodische Instrument in praxi ad acta legt, da es nur ein einziges Mal unter Idealbedingungen (Gigatrials und geschlossener Loop) im Falle der Ticagrelor-Bewertung im Sinne des IQWiG und des G-BA erfolgreich eingesetzt werden konnte. Wenn, und so ist die Intention des Gesetzgebers zumindest aus der Gesetzesbegründung nach Auffassung des vfa zu interpretieren, indirekte Vergleiche dazu dienen sollen, in solchen Situationen, in welchen direkte Vergleiche für die untersuchte Fragestellung nicht vorliegen,</p> |   |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>einen Ausweg für die Hersteller mittels indirekter Vergleiche zu offerieren, so ist mit der bis dato eingehaltenen Praxis diese Möglichkeit aufgrund von, wie die Erfahrung aus den Bewertungen nach §35a SGB V zeigt, nicht überwindbaren methodischen Hürden dieses Ziel konterkariert und erfolgreich destruiert worden. Dies kann aber weder im Sinne der Gesetzgebung noch der Patienten sein, die bei Nichtvorliegen von Evidenz auf dem höchstmöglichen Evidenzlevel auch ein Anrecht auf Aussagen zum Zusatznutzen aus niedrigeren Evidenzstufen besitzen. Aus diesem Grund ist auch in der das AMNOG begleitenden AM-NutzenV ein Verweis auf die unterschiedlichen Evidenzstufen enthalten.</p> <p>Zusammenfassend wurden für die Kombination Vildagliptin plus Metformin (Fragestellung A2) vom Herstellervier vier direkt vergleichende Studien vorgelegt (LAF237A2308, LAF237ADE06T, LAF237AFR03 und Jeon 2011), die nach Auffassung des IQWiG ungeeignet sind, weil entweder die Anwendung von Glimepirid nicht zulassungskonform erfolgte oder die Patienten auf eine fixe Metformin-Dosis umgestellt wurden bzw. eine zu geringe Anzahl an Patienten mit Glimepirid behandelt wurde.</p> <p>Der vfa hat hierzu bereits in seiner Stellungnahme zur fixen Kombination von Vildagliptin/Metformin seine Auffassungen erläutert, wiederholt diese aber zur leichteren Lesbarkeit der Stellungnahme hier gerne erneut: Das IQWiG kritisiert bezüglich der vom Hersteller eingeschlossenen Studien unterschiedliche Punkte. So merkt das IQWiG für die Studie LAF237A2308 an, dass die Glimepiridgabe nicht den Empfehlungen der Fachinformation entspricht. Die Anfangsdosis von Glimepirid betrug 2 mg täglich und</p> | <p>Siehe Ausführungen Seite 197 ff.</p>             |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>wurde in den ersten 8 Wochen der Behandlungsphase in Intervallen von 4 Wochen um jeweils 2 mg hochtitriert, solange die Nüchtern-Blut-Glukosewerte über 100 mg/dl lagen. Gemäß Fachinformation wird eine Anfangsdosis von 1 mg täglich empfohlen sowie eine Dosiserhöhung in 1-mg-Schritten alle 1 bis 2 Wochen unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung. Damit wurde die Titration wesentlich straffer als empfohlen durchgeführt, insbesondere auch in Anbetracht des sehr niedrigen Zielwerts (Nüchtern-Blut-Glukose <math>\leq 100</math> mg/dl). Darüber hinaus wurde eine blutzuckerzielwertgesteuerte Titration nur in der Glimepirid-Gruppe, nicht jedoch in der Vildagliptin-Gruppe mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff durchgeführt. Damit stellt die Studie LAF237A2308 auch keinen Vergleich der beiden Wirkstoffe allein, sondern einen Vergleich zweier kombinierter Interventionen (Therapieregime mit unterschiedlichen Therapiezielen plus Wirkstoff) dar. Nach Auffassung des vfa ist trotz des strafferen Titrierens im Vergleich zur Fachinformation – wobei sich der Unterschied primär in den 2 mg Sprüngen zeigt und nicht in der Gesamtdosierung, da die 2 mg Sprünge in der doppelten Zeit (Intervall alle 4 Wochen) erfolgen, während die 1 mg Auftitrierung in einem 1 bis 2 Wochen Zeitintervall erfolgt und somit über die Zeit hinweg bei beiden Regimen die gleiche Enddosierung erreicht werden kann bzw. wird – die vorgelegte Evidenz verwertbar und kann somit einbezogen und kritisch endpunktbezogen diskutiert werden, insofern für bestimmte Endpunkte durch das entsprechende Regime eine Effektmodifikation zu erwarten wäre. Auch der Blutzuckerzielwert stellt per se, wenn er nur für den Kontrollarm gelten sollte, kein Argument die Studie aufgrund eines quasi unfairen Vergleichs abzulehnen. Vielmehr</p> |   |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>sollte hier eruiert werden, wie viele Patienten überhaupt diesen Blutzuckerzielwert in beiden Armen erreicht haben, insofern dieser im Rahmen der Studie ausreichend dokumentiert wurde. Auch hier gelten die selbigen Überlegungen zur Verwertung vorhandener Evidenz und zum nach Auffassung des vfa nicht zielführenden Vorgehen des IQWiG, trotz fehlender Amtsermittlungspflicht, da auch für diese Fragestellung der Hersteller evtl. weitergehende Daten liefern könnte. Des Weiteren ist das IQWiG der Auffassung, dass für einen relevanten Teil der Patienten nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden kann, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte. Insbesondere bei den Patienten mit einem HbA1c-Wert <math>\leq 7,2</math> % war die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden. Dem mag nach heutigen Erkenntnissen zwar so sein, aber Studien sind nicht immer im Rahmen der jeweilig aktuellsten Erkenntnisse durchführbar, sondern im zeitlichen Kontext ihrer Initiierung zu betrachten, was ihre Aussagekraft auch nicht unbedingt schmälern muss, sondern zu einer kritischen Auseinandersetzung mit ihren Ergebnissen führen sollte. In einfacheren Worten ist davon auszugehen, dass für diejenigen Patienten mit einem -Wert <math>\geq 7,2</math> % in der Studienpopulation durchaus nach den heutigen Erkenntnissen belastbare Aussagen aus der Studie erzielbar sind und somit auch nicht die gesamte Studie als irrelevant bezeichnet werden sollte, sondern verwertbare Inhalte aus dieser Studie auch Eingang in die Bewertung finden sollten.</p> <p>Die Studie LAF237ADE06T ist laut IQWiG aus folgenden Grün-</p> |   |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>den nicht zur Bewertung der untersuchten Fragestellung geeignet: In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen trotz einer Metformin-Monotherapie in einer „stabilen, maximalen oder maximal verträglichen Dosis“ keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Es finden sich keine Angaben über die Dosierung der Metformin-Behandlung der Patienten vor der Randomisierung. Nach der Randomisierung wurden alle Patienten mit einer Tagesdosis von 2000 mg Metformin behandelt, unabhängig davon, mit welcher Metformin-Dosis sie zuvor behandelt wurden (da hier die Fixkombination ohne zusätzliche Gabe von Metformin zum Einsatz kam). Den Studienunterlagen sei nicht zu entnehmen gewesen, dass eine Einschränkung der Studienpopulation auf Patienten vorgesehen war, deren maximal verträgliche Dosierung genau 2000 mg Metformin betrug. Es sei nicht davon auszugehen, dass alle Patienten zuvor mit genau 2000mg Metformin behandelt wurden, sondern auch mit deutlich höheren oder geringeren Tagesdosen. Damit beantwortet die Studie nicht die untersuchte Fragestellung. Auch hier gelten die weiter oben dargestellten Ausführungen zur Auflösung von Unklarheiten, bevor die gesamte Studie verworfen wird.</p> <p>Bei der Studie LAF237AFR03 moniert das IQWiG, dass die Patienten entweder in den Studien-Arm mit Vildagliptin oder mit herkömmlicher Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD) randomisiert wurden und hierbei die behandelnde Person nach der Randomisierung in den Studien-Arm „herkömmliche Therapie“ nach eigenem Ermessen unter den folgenden OADs: Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone oder Acarbose wählte. Nur 6 der 22 Patienten</p> |   |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>erhielten die zweckmäßige Vergleichstherapie (Glimepirid). Der Hersteller stellt für die vorliegende Fragestellung nur die Ergebnisse dieser 6 Patienten im Vergleichs-Arm dar. Da die Zuweisung nach Auffassung des IQWiG zu den unterschiedlichen OAD-Therapiealternativen nicht zufällig erfolgte, ist die Strukturgleichheit der Glimepirid-Gruppe im Vergleich zur Vildagliptin-Gruppe nicht mehr gewährleistet und die Ergebnisse sind nicht mehr interpretierbar. Nach Auffassung des vfa sind auch die Aussagen dieser Studie verwertbar, da die OAD zwar nach Auswahl des zu behandelnden Arztes erfolgt, dies aber per se nicht gesteuert sein muss. Bereits bei der Bewertung von Onkologika gab es Studiendesigns, welche eine Auswahl von Interventionen durch den behandelnden Arzt ermöglichten, ohne dass dies explizit sanktioniert wurde. Sicherlich ist die Aussagekraft etwas eingeschränkter, nicht jedoch unbedingt so weit verzerrt, dass diese Studie in Gänze als nicht interpretierbare Ergebnisse liefernde Studie ausgeschlossen werden müsste. Auch hier gilt wiederum die Maxime der Evidenz-basierten Medizin hinsichtlich der Verwertbarkeit der bestverfügbaren und nicht der idealtypisch bestmöglichen Evidenz. Entscheidungstheoretisch ist sowieso ein Vorgehen, welches vorliegende Evidenz aus rein formalen Gründen ignoriert, zu hinterfragen.</p> <p>Bei Jeon 2011 moniert das IQWiG wiederum zwei Punkte: (1) Es sei davon auszugehen, dass für einen relevanten Anteil der Patienten nicht die maximal verträgliche Metformin-Dosis verabreicht wurde, sodass diese Patienten nicht der Zielpopulation entsprechen und (2) nach Studienbeginn erhielten die Patienten eine</p> |   |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Glimepirid-Initialdosis von 4 mg täglich. Dies sei (zumindest für die Patienten, die nicht mit Glimepirid vorbehandelt wurden) nicht zulassungskonform. Zu allen drei vorgetragenen Punkten gelten die weiter oben geleisteten Aussagen zur Verwertbarkeit von vorliegender Evidenz nach Auffassung des vfa. Unter Betrachtung der (formalen) Kritikpunkte zeigt sich ein Unterschied zwischen den genannten vier Studien, der sicherlich dazu führen könnte, dass auch einige Aussagen nicht verwertet werden können. So sind bei Jeon 2011 die Einschränkungen der Aussagefähigkeit im Vergleich zu den anderen drei Studien weiter ausgeprägt, was letztendlich zur Schlussfolgerung führt, dass bei Einbeziehung eines relativen Kriteriums der Verwertbarkeit, wenn nicht alle, so zumindest Teile der Evidenz aus den vier betrachteten Studien in die Bewertung einzubeziehen wären.</p> <p>Zusammenfassend identifiziert der Hersteller keine Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Kombination von Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff (Fragestellung A3) sowie für die Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin (Fragestellung A5).</p> <p>Zusammenfassend legt der Hersteller für die Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) sowohl Daten für einen direkten Vergleich als auch für einen indirekten Vergleich vor. Für den direkten Vergleich reicht der Hersteller die placebokontrollierte Studie LAF237A23135 ein, aus der nur die Patienten mit Metformin-Vorbehandlung ausgewertet werden. Die Studie ist laut IQWiG ungeeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten</p> | <p>Siehe Ausführungen Seite 85 ff.</p>              |



Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>weitgehend untersagt war. Für den indirekten Vergleich werden 9 Studien vorgelegt (Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999, Aviles-Santa 1999, Douek 2005, Giugliano 1993 sowie LAF237A23135), die nach Auffassung des IQWiG ungeeignet sind, weil der jeweilige Brückenkomparator nicht vergleichbar zur Studie LAF237A23135 ist und damit nicht die Ähnlichkeitsannahme erfüllt wird.</p> <p>Die Stellungnahme des vfa zum Vorgehen des IQWiG bezüglich der Studie LAF237A23135 wurde bereits in der Stellungnahme zur fixen Kombination von Vildagliptin mit Metformin und Insulin dargelegt. Zur leichteren Lesbarkeit werden die relevanten Punkte für die vorliegende Fragestellung hier erneut dargestellt. Aus der Studie LAF237A23135 wurden nur die Patienten mit Metformin-Vorbehandlung ausgewertet. Die Studie ist zur Beantwortung der Fragestellung nach Auffassung des IQWiG ungeeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Das IQWiG führt explizit aus, dass die Patienten beider Behandlungs-Arme angehalten waren, die Vorbehandlung mit Insulin und Metformin unverändert fortzuführen, d. h., dass weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie geändert werden durften. Die Dosis des Insulins musste während der Studie stabil gehalten werden (d. h. sich innerhalb einer 10 %-igen Steigerung der Dosis im Vergleich zu Baseline bewegen). Weitere Dosisanpassungen konnten lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien oder bei wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerte vorgenommen werden. Üblicherweise würde jedoch bereits bei geringeren Blutzuckerwerten eine Dosisanpassung erforderlich sein.</p> |   |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>ckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert werden, damit Hypo- und Hyperglykämien möglichst gar nicht erst auftreten, und nicht erst als Reaktion auf solche Ereignisse. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten – insbesondere in der Vergleichsgruppe – ist die Studie nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Vildagliptin plus Insulin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin ggf. plus Metformin) zu treffen. Um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, müsste die Gabe von Vildagliptin plus Insulin plus Metformin mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Der vfa teilt diese Auffassung des IQWiG nicht, denn eine Optimierung war durchaus möglich, da es sich nicht um aufgrund des Studiendesigns in Kauf genommene Hypoglykämien handelte, sondern um unerwartete. Ferner ist mit dem zweiten Anpassungskriterium der wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerte eine weitere relevante Dosisanpassungskondition definiert worden, die nicht dazu führt, wie vom IQWiG kritisiert, dass es zu einem quasi rigiden Insulindosisschema kam. Eine Anpassung bzw. Optimierung muss nicht zwangsweise durch einen Wechsel des Insulintyps oder -regimes erfolgen, wenn die zu vermeidenden Ereignisse (unerwartete Hypoglykämien bzw. anhaltende hohe Nüchtern-Plasmaglukosewerte) mit einer Dosisanpassung innerhalb des geltenden Insulinschemas kontrolliert werden können.</p> <p>Für den indirekten Vergleich beanstandet das IQWiG vor allem</p> |   |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>die Eignung der eingeschlossenen Studien mit ihren jeweiligen Interventionen als Brückenkomparator dienen zu können. Im einzelnen und nach Studie aufgelistet moniert das IQWiG folgendes:</p> <p>Während nach Auffassung des IQWiG in der Studie LAF237A23135 die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, d. h., Insulintyp, -frequenz bzw. Art der Insulintherapie durften nicht geändert werden und die Dosis des Insulins musste stabil gehalten werden (maximal 10 %-ige Steigerung der Dosis im Vergleich zu Baseline) und weitere Dosisanpassungen lediglich im Rahmen von Notfallsituationen, z. B. beim Auftreten von Symptomen einer Hyperglykämie oder wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten vorgenommen werden konnten, war in allen 8 Studien (Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999, Aviles-Santa 1999, Douek 2005 und Giugliano 1993) in der Behandlungszeit u. a. eine patientenindividuelle Optimierung der Insulindosis möglich. Da die Behandlung, die als Brückenkomparator betrachtet werden soll, in den jeweiligen Studienarmen laut IQWiG unterschiedlich ist, lege für den vorgelegten indirekten Vergleich kein gemeinsamer Brückenkomparator vor, der die Ähnlichkeitsannahme erfülle und somit sei der indirekte Vergleich demnach nicht adjustiert womit das Ergebnis nicht interpretiert werden könne. Darüber hinaus monierte das IQWiG, (i) dass eine Studie kein RCT war (Yilmaz 2007), (ii) bei 5 Studien die falsche Patientenpopulation nach seiner Auffassung untersucht wurde, d. h. keine Patienten mit stabiler Insulindosis und unzureichender glykämischer Kontrolle (Civera 2008, Vähätalo 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999, Douek</p> |   |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>2005) und (iii) dass bei 6 Studien keine Anpassung des Insulintyps oder -regimes möglich gewesen sei (Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimmattila 1999, Giugliano 1993). Wie bereits weiter oben erwähnt, ist der vfa nicht der Auffassung dass bei der Studie LAF237A23135 anders als bei den restlichen acht für den indirekten Vergleich ebenfalls mit eingeschlossenen Studien keine Insulindosisanpassung möglich war. Der vfa teilt diese Auffassung des IQWiG nicht, denn eine Optimierung war durchaus möglich, da es sich nicht um aufgrund des Studiendesigns in Kauf genommene Hypoglykämien handelte, sondern um unerwartete. Ferner ist mit dem zweiten Anpassungskriterium der wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerte eine weitere relevante Dosisanpassungskondition definiert worden, die nicht dazu führt, wie vom IQWiG kritisiert, dass es zu einem quasi rigiden Insulindosischema kam. Eine Anpassung bzw. Optimierung muss nicht zwangsweise durch einen Wechsel des Insulintyps oder -regimes erfolgen, wenn die zu vermeidenden Ereignisse (unerwartete Hypoglykämien bzw. anhaltende hohe Nüchtern-Plasmaglukosewerte) mit einer Dosisanpassung innerhalb des geltenden Insulinschemas kontrolliert werden können. Somit ist nach Auffassung des vfa zu diskutieren, ob der Vorwurf des IQWiG, dass die Ähnlichkeitsannahme nicht erfüllt sei und dass der indirekte Vergleich demnach nicht adjustiert sei Bestand haben. Wie bereits weiter oben vorgetragen, bleibt nach Auffassung des vfa festzuhalten, dass die Vorgehensweise des IQWiG und des G-BA mit indirekten Vergleichen, dieses methodische Instrument in praxi ad acta legt, da es nur ein einziges Mal unter Idealbedingungen (Gigatrials und geschlossener Loop) im</p> |   |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>Falle der Ticagrelor-Bewertung im Sinne des IQWiG und des G-BA erfolgreich eingesetzt werden konnte. Wenn, und so ist die Intention des Gesetzgebers zumindest aus der Gesetzesbegründung nach Auffassung des vfa zu interpretieren, indirekte Vergleiche dazu dienen sollen, in solchen Situationen, in welchen direkte Vergleiche für die untersuchte Fragestellung nicht vorliegen, einen Ausweg für die Hersteller mittels indirekter Vergleiche zu offerieren, so ist mit der bis dato eingehaltenen Praxis diese Möglichkeit aufgrund von nicht überwindbaren methodischen Hürden dieses Ziel konterkariert und erfolgreich destruiert worden. Dies kann aber weder im Sinne der Gesetzgebung noch der Patienten sein, die bei Nichtvorliegen von Evidenz auf dem höchstmöglichen Evidenzlevel auch ein Anrecht auf Aussagen zum Zusatznutzen aus niedrigeren Evidenzstufen besitzen. Aus diesem Grund ist auch in der das AMNOG begleitenden AM-NutzenV ein Verweis auf die unterschiedlichen Evidenzstufen enthalten.</p> |  |
| <p><b>3.2.3 Kosten</b></p> <p>Laut IQWiG stellt der Hersteller die Kosten von Vildagliptin/Metformin korrekt dar. Er gibt an, dass im Jahr 2012 bei 1,5 % der verfügbaren Packungen von Glimepirid sowie bei 4,7 % der verfügbaren Packungen von Metformin der Rabatt nach §130a Absatz 3b Satz 1 SGB V entrichtet wurde. Aus diesem Grund verzichtet er auf den Abzug dieses Rabatts. Dem kann das IQWiG nicht folgen, da die wirtschaftlichste Packung (sprich mit dem höchsten Rabatt) innerhalb eines Wirkstoffs anzugeben ist. Nichtsdestotrotz seien die Kostenangaben in ihrer Größenordnung plausibel. Der vfa kann den Ausführungen des IQWiG aus</p>   | <p>Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.</p> |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| zwei Gründen nicht folgen. Erstens handelt es sich um einen jeweils marginalen Anteil (1,5 % und 4,7%), was ja auch das IQWiG zur Aussage veranlasste, dass die Kostenangaben plausibel sind und zweitens nicht immer gewährleistet werden kann, dass diese Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie en detail dem das Dossier einreichenden Hersteller vorliegen. |   |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

### 5.17 Stellungnahme Dr. Thomas K. Schwarz (Diabetesschwerpunktpraxis Nürnberg)

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | << 22.072013 >>   |
| Stellungnahme zu  | << Vildagliptin >>  |
| Stellungnahme von | << <i>Dr. Thomas K. Schwarz</i><br><i>Diabetetologe</i><br><i>Diabetesschwerpunktpraxis Nürnberg</i><br><i>Schlachthoftrasse 17</i><br><i>90439 Nürnberg</i> >> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich nehme hiermit Stellung zur Nutzenbewertung von Vildagliptin in der Therapie des Typ-II-Diabetes. Ich verweise hiermit auf einen Überblicksartikel des Kollegen Professor Beil in der Zeitschrift Diabetes, Stoffwechsel und Herz aus dem Jahr 2011, Heft 2 (20) 79-84, eine Gegenüberstellung der verfügbaren DPP 4-Hemmer, die sich so auch in der Praxis wieder findet. Vildagliptin erscheint auch in der Praxis eine höhere Senkung des HbA1c zu bewirken in der Kombinationstherapie mit Metformin, was durch die signifikant höheren Plasmaspiegel an GLP 1 nach den Mahlzeiten bedingt sein kann. Diesbezüglich existieren keine placebokontrollierten Studien, dies ist ein Effekt der sich aus der Betreuung von mehreren 1000 Patienten im Verlauf zeigt.

Sehr viel wichtiger erscheint allerdings noch die Arzneimittelsicherheit und das wesentlich geringere Interaktionspotenzial das für einen beträchtlichen Zusatz nutzen bei Vildagliptin spricht. Bei Sitagliptin besteht die Möglichkeit, durch Hemmung des Transportsystems P-Glykoprotein pharmakologische Interaktionen zu erzeugen, bei Saxagliptin besteht dies durch die Interaktion mit Cytochrom P450. Durch die Hydrolyse von Vildagliptin entsteht ein inaktiver Metabolit, es wird kein Cytochrom System involviert, so dass ab seinen Interaktionen extrem unwahrscheinlich sind. Dies ist insbesondere von Bedeutung aufgrund einer unter Umständen ausgeprägten Komedikation bei Polymorbidität Diabetikern.

Ich empfehle dringend, dies in der Nutzenbewertung sowohl für die Monotherapie, als auch für die Kombination mit Metformin, zu berücksichtigen, da letztlich das Ziel unserer Bemühungen eine sichere und wirksame Therapie für die Patienten zu finden.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Vildagliptin liegen keine Langzeitdaten u.a. zur Sicherheit vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.



In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für Vildagliptin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt wird.

## 5.18 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 22. Juli 2013   |
| Stellungnahme zu  | Vildagliptin / Galvus <sup>®</sup> , Jalra <sup>®</sup>                                       |
| Stellungnahme von | <i>Lilly Deutschland GmbH</i><br><i>Werner-Reimers-Straße 2-4</i><br><i>61352 Bad Homburg</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Am 01. Juli 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Vildagliptin (Galvus<sup>®</sup>, Jalra<sup>®</sup>) bei der Anwendung als Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie [1].</p> <p>Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen für die Monotherapie mit Vildagliptin (Therapie A1), die Zweifachtherapie mit Vildagliptin+Metformin (Therapie A2) und Vildagliptin+Sulfonylharnstoff (SH) (Therapie A3), die Dreifachtherapie Vildagliptin+Metformin+SH (Therapie A5) und die Zwei- oder Dreifachtherapie von Vildagliptin+Insulin (+Metformin) (Therapie A4) gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien SH (A1), SH+Metformin (A2), Humaninsulin(+SH) (A3) und Humaninsulin(+Metformin) (A4, A5) gibt.</p> <p>Lilly Deutschland GmbH nimmt als Co-Marketing-Partner von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG die Zulassungsinhaber des DPP-4-Inhibitors Linagliptin (Trajenta<sup>®</sup>) und von Linagliptin/Metformin (Jentadueto<sup>®</sup>) sind [2,3], nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Vildagliptin.</p> <p>Die EMA hat den Zulassungsantrag für den SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin von Boehringer Ingelheim und Lilly als Co-Marketing-Partner</p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| zur Bearbeitung angenommen [4].   |  |
| <p><b>Verpflichtung des IQWiG zur vollständigen inhaltlichen Prüfung des Dossiers</b></p> <p>Wie bereits im Rahmen der Stellungnahmen von Lilly zum IQWiG-Bericht – Nr. 111, Auftrag A11-19, Version 1.0, Stand: 28.12.2011 und zum IQWiG-Bericht – Nr. 155, Auftrag A12-18, Version 1.0, Stand: 12.03.2013 dargelegt, ist Lilly der Auffassung, dass das IQWiG zu einer vollständigen inhaltlichen Prüfung des Dossiers verpflichtet wäre.</p> <p>Die Pflicht zur vollständigen, hinsichtlich der Vergleichstherapien offenen Begutachtung ist eine Folge des in § 35a SGB V sowie § 4 Abs. 4 AM-NutzenV, wonach der GBA die vorgelegten Unterlagen zu berücksichtigen hat.</p> <p>Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V). Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Das IQWiG soll mit anderen Worten eine institutionalisierte Wissensbasis für die Arbeit des G-BA darstellen.</p> <p>Für das vorliegende Verfahren bedeutet dies: Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden, der das IQWiG zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten inklusive Studiendesign, Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte etc. verpflichtet. Im Umkehrschluss folgt hieraus, dass das IQWiG nicht dazu befugt war, eigenständig den Prüfungsauftrag einzugrenzen.</p> <p>Deshalb schlägt Lilly vor, dass zukünftig die ganze in Dossiers enthal-</p> | <p>Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen von Vildagliptin auftragsgemäß auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die die Geschäftsstelle dem pharma-zeutischen Unternehmer auf dessen Anforderung hin im Beratungsgespräch zur Erstellung des Dossiers gemäß § 8Abs.1 Satz 2 empfohlen hat, bewertet. Die Nutzenbewertung des IQWiG ist frei von Verfahrensfehlern.</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------|---|
| tene Evidenz überprüft wird. |   |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile                                       | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|--|---|
| S. 38,<br>Z. 15;<br>S. 44,<br>Z. 23<br>S. 51,<br>Z. 4 | <p><b>Patientenrelevanz des Endpunkts Körpergewicht</b></p> <p>Hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte schreibt das IQWiG an drei Stellen in der Nutzenbewertung „Mit Ausnahme der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Gewichtsveränderung und Therapiezufriedenheit sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar.“ Weiterhin wird dort hinsichtlich der Einschätzung dieser Endpunkte auf die Dossierbewertungen von Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) und Linagliptin (A12-11) verwiesen.</p> <p>In diesen Bewertungen wird angeführt, dass die blutzuckersenkende Behandlung per se und unabhängig von sonstigen substanzspezifischen Effekten Einfluss auf den Gewichtsverlauf haben kann, da bei Blutzuckerwerten oberhalb der sogenannten Nierenschwelle Glukose über die Niere ausgeschieden wird, was mit einem Energieverlust verbunden ist. Gewichtsveränderungen bilden daher den Nutzen oder Schaden der blutzuckersenkenden Behandlung nicht ab. Hierzu ist zu sagen, dass diese Nierenschwelle bei Typ-2-Diabetikern erhöht ist [5] und es bei der in der Vildagliptin- und Komparatorgruppe erzielten Blutzuckereinstellung zu keiner nennenswerten Glukose-Ausscheidung bei Typ-2-Diabetikern kommt. Zudem wird bei dieser Argumentation außer Acht gelassen, dass bei den häufig übergewichtigen Typ-</p> | <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>2-Diabetikern der Reduktion oder zumindest Beibehaltung des Körpergewichts eine bedeutende Rolle bzgl. positiver Beeinflussung der Stoffwechsellage und Progression des Krankheitsbildes zufällt.</p> <p>Die nationalen Leitlinien der AkdÄ und DDG wie auch die neue Nationale VersorgungsLeitlinie weisen auf diese Bedeutung der Vermeidung einer Gewichtszunahme bei Typ-2-Diabetikern hin [6-9].</p> <p>In der AKdÄ-Leitlinie wird sie als Maßnahme zur Prävention makrovaskulärer Erkrankungen aufgeführt, die Gewichtsneutralität als günstige Eigenschaft und eine Gewichtszunahme neben Hypoglykämien als unerwünschte Wirkung bezeichnet. In Hinblick auf die Verwendung von Gliptinen mit Metformin wird explizit ausgeführt: „Vorteile ergeben sich aus der weitgehend fehlenden Beeinflussung von Gewicht und Hypoglykämierate bei Gliptingabe. Bei einer Kombinationstherapie wird daher auch eine gemeinsame Gabe mit Metformin zu bevorzugen sein, da beide Substanzen keinen negativen Einfluss auf Körpergewicht und Hypoglykämierate aufweisen.“[6]</p> <p>Auch in der evidenzbasierten Leitlinie der DDG wird eine Gewichtsneutralität oder -abnahme als Vorteil und eine Gewichtszunahme als Nachteil der Therapien beschrieben. Weiter wird ausgeführt, dass eine Blutzuckerzielwert-nahe Einstellung nur dann angestrebt werden soll, wenn sie nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht. [7]</p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>In den Praxisempfehlungen der DDG wird die Erzielung eines HbA1c-Ziels &lt;6,5% unter Vermeidung von Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme als primäres Therapieziel aufgeführt und zeigt auch hier wiederum die Bedeutung, die einem stabilen Körpergewicht zugeschrieben wird und dass bei Übergewicht, das bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten vorliegt, eine Gewichtsreduktion anzustreben ist. Weiterhin wird hinsichtlich pharmakologischer antihyperglykämischer Therapien angeführt, dass bei Übergewicht/Adipositas Substanzen zu bevorzugen sind, die keine weitere Gewichtszunahme begünstigen. [8]</p> <p>In der Kurzfassung der neuen Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes wird eine Gewichtszunahme als Schaden dargestellt und eine substantielle Gewichtszunahme als bedeutende Nebenwirkung [9]. Darüber hinaus wird darin für Patienten mit einem body mass index von 27 bis 35 kg/m<sup>2</sup> eine Gewichtsabnahme um 5% als Therapieziel aufgeführt und eine Gewichtsreduktion zur Verbesserung der Stoffwechselsituation empfohlen.</p> <p>Aufgrund dieser, den Stand der evidenzbasierten Medizin repräsentierenden Sachlage ist es nicht nachzuvollziehen, dass das IQWiG diesen Endpunkt in der vorliegenden Bewertung als nicht patientenrelevant einstuft, zumal das IQWiG im Abschlussbericht zu Glitazonen (A05-05A) das Körpergewicht unter Glitazonbehandlung als unerwünschtes Ereignis einstuft [10]. An anderen Stellen dieser</p> |   |



Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
|  | <p>Bewertung wird die Gewichtszunahme vom IQWiG unter „sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ sowie „relevante Zielkriterien“ angegeben.</p> <p>Lilly schließt sich der Bewertung der nationalen deutschen Leitlinien an, dass es sich bei einer Körpergewichtszunahme um eine unerwünschte Nebenwirkung handelt und eine Beibehaltung oder gar Reduktion des Körpergewichts in Hinblick auf die Vermeidung makrovaskulärer Ereignisse einen patientenrelevanten Endpunkt bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern darstellt und als solcher durchgängig bei der frühen Nutzenbewertung einzustufen ist.</p>   |   |
| <p>S. 6,<br/>Z. 29<br/>S. 7,<br/>Z. 7<br/>S. 26,<br/>Z. 9 +<br/>23<br/>S. 31,<br/>Z. 12<br/>S. 32,</p> | <p><b>Kritik am Design der add-on-Studien zu Insulin</b></p> <p>Das IQWiG bemängelt in seiner Nutzenbewertung von Vildagliptin, dass bei der für den direkten Vergleich verwendeten Studie keine Dosisanpassung &gt;10% (außer aufgrund von Sicherheitsgründen) und keine Änderung des Insulintyps, der -frequenz bzw. Art der Insulintherapie möglich war. Auch mehrere der vom pU für den indirekten Vergleich angeführten Studien wurden als nicht relevant/ungeeignet eingestuft, da kein Wechsel des Insulintyps und Behandlungsregimes möglich war, obwohl eine Dosisanpassung in diesen Studien erlaubt war. Diese Kritik seitens IQWiG ist zu hinterfragen, da der Erkenntnisgewinn durch eine Studie, bei der gleichzeitig mehrere Parameter geändert werden können, eingeschränkt</p> | <p>Siehe Ausführungen Seite 85 ff.</p>              |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| Z. 10           | <p>ist, wenn ein ursächlicher Effekt ermittelt werden soll, wie dies in Zulassungsstudien der Fall ist.</p> <p>Lilly befürwortet diesbezüglich das seitens der EMA in ihrer Leitlinie zur klinischen Untersuchung von Arzneimittel für die Behandlung des Diabetes mellitus empfohlene Studiendesign mit einer – von Notfallsituationen abgesehen – Hintergrundtherapie mit stabiler Dosierung [11].</p> |   |

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013 [Zugriff: 19.07.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27\\_A13-16\\_Vildagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27_A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA). SPC Trajenta 5 mg Filmtabletten, Linagliptin. 2013a [Zugriff: 18.07.2013]. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h707.htm>.
3. European Medicines Agency (EMA). SPC Jentadueto® Linagliptin/Metformin HCL. 2013b [Zugriff: 18.07.2013]. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h780.htm>.
4. European Medicines Agency (EMA). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. 2013c [Zugriff: 18.07.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/04/WC500142012.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/04/WC500142012.pdf).
5. Gerich, J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010, 27 (2), 136–142.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, 2. Auflage. 2009 [Zugriff: 18.07.2013]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf>.
7. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A., et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie.* 2009 (4), 32–64.
8. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A., et al. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie.* 2011 (6), 131–136.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Kurzfassung., Version 1.1. 2013 [Zugriff: 19.07.2013]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.1.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.1.pdf).
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (A05-05A). 2008 [Zugriff: 19.07.2013]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf).
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012 [Zugriff: 11.07.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf).

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoffe Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin,  
Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Saxagliptin und  
Saxagliptin/Metformin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. August 2013  
von 13.47 Uhr bis 17.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dr. Löbner  
Herr Dr. Dr. Krobot  
Herr Dr. Lang  
Herr Dr. Michailov

**Angemeldete Teilnehmer der Firma AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Pahor  
Herr Dr. Runge  
Frau Wilkens

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

Herr Pfeil  
Frau Dr. Palm

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

Herr Dr. Pfannkuche  
Frau Dr. Schreeb  
Herr Dr. Mehlburger

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Prof. Dr. Brendel

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

Frau Dr. Eichele  
Herr Dr. Wasmuth  
Herr Dr. Dworak  
Herr Dr. Kress

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

Herr Dr. Randerath  
Frau Peters

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

Herr Dr. Wille  
Herr Prof. Niebling

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

Herr Prof. Dr. Matthaei  
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

**Angemeldeter Teilnehmer der AG Pharmakoepidemiologie:**

Herr Dr. Andersohn

**Angemeldeter Teilnehmer der Forschergruppe Diabetes e. V. Helmholtz Zentrum:**

Herr Prof. Dr. Schnell

**Angemeldeter Teilnehmer des Diabeteszentrum Bad Lauterberg:**

**Herr Prof. Dr. Nauck**

**Angemeldeter Teilnehmer als Arzt für Allgemeinmedizin:**

Herr Defér

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

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.47 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich zu der heutigen Anhörung. Das ist TOP 4.1.3 der heutigen Sitzung des Unterausschusses. Das Thema ist die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, verschiedene Gliptine als Monotherapie und in Kombination mit Metformin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2.

Ich bitte um Nachsicht, wenn wir die Sitzordnung so gewählt haben. Wer in der zweiten Reihe sitzt, möge sich nicht zurückgesetzt fühlen. Wir haben gewisse Probleme mit den Raumkapazitäten. Insofern kann ich Ihnen nur sagen: Fühlen Sie sich alle als in der ersten Reihe sitzend. Sie sind hier besser aufgehoben als bei ARD und ZDF.

Nochmals: Ich heiße Sie herzlich willkommen. Für die, die mich nicht kennen: Mein Name ist Dr. Johannes Vöcking. Ich bin von Haus aus Rechtsanwalt. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA. Ich vertrete Herrn Hecken, der sich im Urlaub befindet. Sie müssen mit mir vorliebnehmen und in Kauf nehmen, dass ich die Sitzung für ihn leite, was ich nach bestem Wissen und Gewissen tun werde.

Ich möchte zu Beginn der Anhörung, bevor wir in die Einzelheiten einsteigen, zwei, drei grundlegende Bemerkungen machen. Seien Sie versichert, wir haben es rechtlich geprüft: Es ist zulässig, dass wir Sie, obwohl verschiedene Wirkstoffe zur Anhörung stehen, zu einem gemeinsamen Termin laden konnten und durften; denn die Themen- und Interessengebiete sind identisch. Wir wollen auf der anderen Seite sicherstellen, dass jeder pharmazeutische Unternehmer seinen Wirkstoff eindeutig und ausreichend vertreten kann. Deswegen haben wir vom Sitzungsablauf her vorgesehen, dass wir die verschiedenen Wirkstoffe nacheinander aufrufen, beginnend mit Sitagliptin, anschließend Vildagliptin und zuletzt Saxagliptin mit den entsprechenden Unterteilungen. Wir werden ein großes gemeinsames Protokoll erstellen. Wir werden die drei Wirkstoffe hintereinander aufrufen und jedem pharmazeutischen Unternehmen die Gelegenheit geben, grundlegend dazu Stellung zu nehmen. Wir würden deshalb nach den einzelnen Themengebieten einen Break vorsehen, nach dem ersten großen Thema, Sitagliptin, sogar eine Pause machen, je nachdem, wie viel Zeit wir brauchen. Meine dritte Bitte wäre nur, damit wir das für das Protokoll richtig machen, dass Sie, wenn Sie das Wort ergreifen, deutlich sagen, wer Sie sind und welche Institution Sie vertreten.

Die zweite Bemerkung ist auch für dieses Protokoll wichtig. Wir haben zu Anfang diskutiert, wer heute anwesend sein darf. Klar ist: die pharmazeutischen Unternehmer, die auch Wettbewerber sind. Wir halten die Anhörungsregeln ein. Es ist nur so, dass teilweise lediglich partiell zu einzelnen Themenkreisen Stellung genommen wurde. Deswegen hat der Ausschuss ganz formell zu Beginn der Sitzung entschieden, dass alle diejenigen, die Stellung genommen haben, hier heute in der kompletten Sitzung anwesend sein dürfen, damit nicht irgendwelche Irritationen entstehen. Selbst wenn ein Sachverständiger nur zu einem Teilgebiet Stellung genommen hat, ist er trotzdem berechtigt, in der gesamten Sitzung auch zu anderen Themen Stellung zu nehmen.

Unbenommen ist – drittens –, dass pharmazeutische Unternehmen, die zum zweiten oder dritten Themenkreis geladen sind, sich selbstverständlich auch vorher äußern dürfen. Deswegen haben wir vorgesehen, ein großes Protokoll zu machen, das sowieso veröffentlicht

wird, damit jede Bemerkung, jeder Hinweis, jede Anregung berücksichtigt wird und nichts untergeht.

Ich würde ansonsten jetzt gerne den Versuch machen, die Teilnehmer zu nennen. Ich gehe meiner Liste nach vor, ohne Ansehen von Person und Name. Sehen Sie in der Reihenfolge der Nennung von Unternehmen keinen Rang.

Es sind erschienen: Herr Dr. Dr. Löbner, Herr Dr. Dr. Krobot, Herr Dr. Lang und Herr Dr. Michailov von MSD Sharp & Dohme, Frau Dr. Pahor, Herr Dr. Runge und Frau Wilkens von AstraZeneca, Herr Pfeil und Frau Dr. Palm von Bristol-Myers Squibb, Herr Dr. Pfannkuche, Frau Dr. Schreeb und Herr Dr. Mehlburger von Boehringer Ingelheim, Frau Beck und Herr Professor Dr. Brendel von Lilly Deutschland, Frau Dr. Eichele, Herr Dr. Wasmuth, Herr Dr. Dworak und Herr Dr. Kress von Novartis, Herr Dr. Randerath und Frau Peters von UCB Pharma, Herr Dr. Wille und Herr Professor Niebling von der AkdÄ, Herr Professor Dr. Matthaei und Herr Professor Dr. Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herr Dr. Andersohn von der Arbeitsgemeinschaft Pharmakoepidemiologie, Herr Professor Dr. Schnell von der Forschergruppe Diabetes, Herr Defér als Arzt für Allgemeinmedizin sowie Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch vom vfa.

Jetzt müsste ich alle genannt haben. Ist jemand unter Ihnen, den ich nicht genannt habe? – Das ist nicht der Fall.

Dann könnten wir in die Sitzung einsteigen, die sicherlich längere Zeit dauern wird. Ich rufe den ersten Wirkstoff auf:

### **Sitagliptin**

Ich rege an, in einer Stufenfolge alle Themen aufzugreifen, die sich in diesem Zusammenhang ergeben. Ihnen ist die jeweilige IQWiG-Bewertung bekannt, die ich in Anbetracht der Themenvielfalt nicht wiederhole. Ich gehe davon aus, dass wir im Verlauf der ganzen Diskussion – das sind Punkte, die bei verschiedenen Wirkstoffen öfter auftauchen – immer wieder mit Themen wie der Bedeutung der schweren kardiovaskulären Ereignisse, Hypoglykämien, Zusatznutzen auch für Fixkombinationen, Niereninsuffizienz, Gewichtszunahme konfrontiert werden – ich nenne nicht alle Themen –, die Sie in Ihren schriftlichen Stellungnahmen schon ausgeführt haben. Meine Bitte wäre nur, dass Sie die schriftlichen Stellungnahmen nicht wiederholen, zumindest nicht von A bis Z und nicht wörtlich daraus vorlesen, sondern dass Sie sich, wenn es eben geht, im Grunde auf die wesentlichen Punkte konzentrieren.

Wir starten mit MSD Sharp & Dohme. Wer möchte beginnen?

**Herr Dr. Lang (MSD):** Ich möchte die Gelegenheit nutzen, mich und meine Kollegen vorzustellen. Mein Name ist Thomas Lang, ich bin der Leiter des Bereichs Market Access bei MSD.

**Herr Dr. Dr. Löbner (MSD):** Christian Löbner, Medizinischer Direktor MSD Deutschland. Guten Tag!

**Herr Dr. Michailov (MSD):** Guten Tag! Mein Name ist Galin Michailov. Ich bin Manager Outcomes Research bei MSD Deutschland.

**Herr Dr. Dr. Krobot (MSD):** Karl Krobot, Leiter Outcomes Research bei MSD.



**Herr Dr. Lang (MSD):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf die Gelegenheit zu Beginn nutzen, einige Bemerkungen und Anmerkungen zu machen, die uns heute Nachmittag für die Anhörung wichtig sind. Wir sind heute hier, weil wir alle hier im Raum ebenso wie die Versichertengemeinschaft und die Gesellschaft wissen möchten, welchen Zusatznutzen die Behandlung mit Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin für Patienten beinhaltet.

Wir stellen uns dieser Bewertung, weil wir vom Zusatznutzen von Sitagliptin überzeugt sind. Wir freuen uns, dass das IQWiG den in unserem Dossier dargelegten Zusatznutzen von Sitagliptin im Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin bestätigt hat. Es bescheinigt unserem Produkt einen Zusatznutzen, der auf deutlichen Vorteilen gegenüber der Vergleichstherapie beruht, auch hinsichtlich der gefürchteten medikamentösen Unterzuckerungen, die eine Diabetes-Behandlung mit sich bringen kann.

Was heißt das für einen Patienten mit Diabetes? Er kann ein selbstbestimmtes Leben führen, ohne Sorge haben zu müssen, dass seinem Gehirn der Treibstoff ausgeht. Dabei geht es nicht nur um subjektives Wohlbefinden, dabei geht es auch um Gefahren für sich selbst und für andere. Stellen Sie sich einmal einen Dachdecker vor, der das Gleichgewicht verliert, oder einen Busfahrer, der einen Unfall verursachen könnte. Wenn man sich das vor Augen hält, freuen wir uns, dass wir mit Sitagliptin einen wichtigen Therapiefortschritt in einer großen Volkskrankheit geleistet haben.

Für die Anhörung heute Nachmittag sind uns drei Punkte besonders wichtig: Erstens der Zusatznutzen für die Fixkombination. Gerne haben wir die Anregungen des IQWiG aufgegriffen, zusätzliche Analysen einzureichen, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien zur freien Kombination von Sitagliptin und Metformin auf die fixe Kombination darzulegen. Wir haben die Daten in der gewünschten Form ausgewertet. Sie finden dies in unserer schriftlichen Stellungnahme.

Zweitens die Zusammenführung der Ergebnisse der beiden Studien im Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin. Für das Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin haben wir zwei Studien vorgelegt. Diese wurden getrennt bewertet. Es handelt sich dabei um Studien, die der gleichen Fragestellung nachgehen. Es ist uns daher wichtig, dass die Ergebnisse zusammengeführt werden, um eine größtmögliche Ergebnissicherheit, die auch Grundlage Ihrer Bewertung ist, zu erzielen. Wir haben dies in unserem Dossier getan und in unserer schriftlichen Stellungnahme erläutert. In der Zusammenschau ergibt sich in dieser Indikation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet.

Drittens. Weil die positiven Effekte von Sitagliptin auch ohne Metformin gezeigt werden können, ergibt sich dieser erhebliche Zusatznutzen auch für die Monotherapie.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine sehr geehrten Damen und Herren, die von mir erläuterten drei Punkte sind uns heute besonders wichtig. Wir werden im Verlauf der Anhörung weiter darauf eingehen. Ich möchte sie deshalb abschließend zusammenfassen.

Erstens. Gerne sind wir der Anregung des IQWiG gefolgt und haben zusätzliche Analysen vorgelegt, die auch für die Fixkombination von Sitagliptin und Metformin einen erheblichen Zusatznutzen belegen.

Zweitens. Wir haben unsere Studien gemäß den Vorgaben zusammengefasst und können so einen erheblichen Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Metformin belegen.

Drittens. Da die positiven Effekte von Sitagliptin auch ohne Metformin gezeigt werden können, ergibt sich daraus gleichermaßen ein erheblicher Zusatznutzen für die Monotherapie.

Ich danke Ihnen sehr für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank für den Einstieg. – Gibt es zu den von Ihnen genannten Themen Fragen, Bemerkungen, Anregungen? – Herr Kaiser, aus Ihrer Sicht? – Kein Thema. – Bitte, Herr Dr. Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich möchte gern die Position der AkdÄ zur Einschätzung des IQWiG für das Monopräparat Sitagliptin kurz darstellen, und zwar zunächst die Kombination mit Metformin im Vergleich zum Glimepirid. Das IQWiG kommt in der Dossierbewertung zu dem Schluss, dass die Titration der Glimepiriddosierung letzten Endes keinen wesentlichen Einfluss auf die HbA1c-Werte im Verlauf der Studie hat. Das ist ein Punkt, den wir etwas anders einschätzen. Wir sehen durchaus, dass die HbA1c-Werte unter Glimepirid anders sind als unter der Kombination mit Sitagliptin, also im gesamten Verlauf der Studie niedriger liegen. Es gibt noch andere Kriterien, die darauf hinweisen, dass die Blutzuckereinstellung unter der Kombination Sitagliptin mit Metformin und Glimepirid mit Metformin nicht gleich war. Wir haben keine Daten darüber, wann die Hypoglykämien auftraten. Es geht insbesondere um die Hypoglykämien, die symptomatisch, aber nicht schwer waren, aufgrund derer ein geringer Zusatznutzen konstatiert wurde. Wir halten die Daten dafür für nicht ausreichend. Wir halten das für eine Interpretation.

Ähnliche Befunde gab es auch bei der Bewertung von Linagliptin und Saxagliptin, wo es im Grunde nur graduell deutlicher war. Das wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung so beurteilt, dass es durch die Titration mit den Sulfonylharnstoffen keine vergleichbaren Therapieführungen waren und sich die Strategie, die man bei der Glimepiridtitrierung hat, und der Substanzvergleich vermischen. Dieser Schlussfolgerung der IQWiG-Dossierbewertung würden wir nicht folgen.

Das Gleiche gilt in ähnlicher Weise auch für Vergleiche zu Glipizid. Bei dem Vergleich zu Glipizid wurde in einer Studie als wesentlicher Punkt eine Senkung der Mortalität gefunden, die vom IQWiG so bestätigt worden ist. Wir weisen darauf hin, dass es sich um relativ kleine Fallzahlen handelt. In einer Studie ging es um acht versus einen Todesfall. Wir weisen darauf hin, dass die Autoren der Studie selber im Grunde genommen keinen Zusammenhang mit der jeweiligen Medikation hergestellt haben. Es handelt sich um Todesfälle, die überwiegend in der zweiten Hälfte der Studie aufgetreten sind, als nur noch die Hälfte der Patienten an der Studie teilgenommen haben. Es waren Todesfälle, die dreimal auf kardiovaskuläre Ereignisse, dreimal auf Tumorerkrankungen, einmal auf eine Sepsiserkrankung und einmal auf Suizid zurückzuführen waren. Somit kann man einen Kausalzusammenhang mit der Medikation Sitagliptin versus Glipizid in den Augen der AkdÄ nur schwer herstellen. Das entspricht im Grunde auch der Einschätzung der Autoren dieser Arbeit. – Das zunächst zu diesem Punkt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Dr. Wille. – Herr Lang, will sich jemand von Ihnen dazu äußern?

**Herr Dr. Dr. Krobot (MSD):** Es war ein ganzer Strauß von Fragen. Ich versuche, den Strauß der Reihe nach zu adressieren. Das eine war die Frage nach den HbA1c-Verläufen in der Studie P803 gegen Glimepirid. Wir sind auch der Meinung, dass diese HbA1c-Verläufe sehr

ähnlich waren. Wir haben aber dennoch noch zwei Analysen vorgelegt, eine adjustierte Analyse und eine unadjustierte Analyse. Wofür wurde adjustiert? Über den HbA1c-Wert jedes einzelnen Patienten im gesamten Zeitverlauf der Studie. Man kann konkludieren, dass sowohl die adjustierte als auch die unadjustierte Analyse sehr vergleichbare Ergebnisse zeigten. Das bestätigt nochmals, wie klein die HbA1c-Unterschiede im Zeitverlauf dieser Studie waren.

Der zweite Punkt. Zum Zeitverlauf der Ereignisse möchte ich darauf hinweisen, dass in unseren Studien die schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse und auch die Todesfälle sehr gleichmäßig – man kann geradezu sagen: homogen – über den Zeitrahmen der jeweiligen Studien verteilt waren, diese Fragestellung also gar nicht auftritt.

Zur Gesamtsterblichkeit – das war, glaube ich, Ihr dritter Punkt – möchte ich gerne ausführen: Ja, wir sehen in einer Studie, Protokoll 024, gegen Glipizid weniger Todesfälle unter Sitagliptin. Wenn man die zweite Studie, Protokoll 803, gegen Glimepirid im gleichen Indikationsgebiet – in Kombination mit Metformin – hinzuzählt, hat man insgesamt bei dieser Patientengruppe einen versus neun Todesfälle. Das entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 Prozent.

Jetzt ist die Fragestellung: Was heißt das? Die Monotherapie Daten in puncto Gesamtsterblichkeit,

also Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff, zeigen wieder eine geringere Gesamtsterblichkeit, null versus sieben Fälle, und zwar für Patienten mit keiner bis hin zu moderater Niereninsuffizienz. Wenn man das statistisch testet, ist die Irrtumswahrscheinlichkeit wiederum 1 Prozent, und zwar zugunsten von Sitagliptin.

Wir haben also die Situation, dass wir in zwei völlig unabhängigen Studienpools, einmal für die Kombinationstherapie mit Metformin und zum anderen für die Monotherapie – nochmals: in komplett getrennten Studienpools – jeweils eine geringere Gesamtsterblichkeit unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff sehen, jeweils mit der Irrtumswahrscheinlichkeit 1 Prozent. Das ist sehr kohärent. Deswegen sind wir vom erheblichen Zusatznutzen unseres Produkts überzeugt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Krobot, ich bitte um Nachsicht, ich würde gerne nachfragen. Sie haben die Studien P803 und P024 erwähnt. Ich würde gern bei Herrn Dr. Wille nachfragen. Ich habe Ihrer Stellungnahme entnommen, dass Sie bei den Hypoglykämien von einem teilweise hohen Verzerrungspotenzial sprechen. Ist das richtig?

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Es geht mir um die Verzerrung durch das Studienprotokoll, die Titration des Glimepirid bzw. auch des Glipizid. Das betrifft beide Studien, also sowohl die 803 als auch die 024. Da ist eine Titration vorgenommen worden, die relativ streng und strikt und, wenn ich das so formulieren darf, auch relativ forsch war. Dadurch sind andere Verläufe der HbA1c-Werte zustande gekommen. Sie sind gerade als nicht relevant oder nur minimal unterschiedlich dargestellt worden. Immerhin waren die HbA1c-Werte in den ersten Wochen durchaus um 0,15 bis 0,2 Prozentpunkte different. Es gibt noch andere Hinweise, dass das eine Rolle gespielt haben kann. Die Responderraten, was HbA1c-Werte unter 7 Prozent angeht, waren unter dem Glimepirid bzw. Glipizid höher, und das im Zusammenhang damit, dass wir keine Daten über den zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien haben. Es geht mir um die Hypoglykämien. Ich weiß, dass es durchaus Daten für die Ereignisse zu kardiovaskulären Endpunkten gibt. Aber zu den Hypoglykämien – darauf bezog sich der Inhalts-

punkt für den Nutzen – liegen keine Daten vor. Wir können dies im Grunde nicht interpretieren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Krobot, ich gehe davon aus, Sie wollen sich dazu äußern.

**Herr Dr. Dr. Krobot (MSD):** Ja, vielen Dank für das Wort. – Herr Wille, ich möchte gern ausführen, wie diese beiden Studien, die Glimperid-Studie, Protokoll 803, und die Glipizid-Studie, Protokoll 024, in Bezug auf die Findung der Sulfonylharnstoffdosis geplant waren. In der Studie Protokoll 803 war die Dosisfindung im Ermessen des Prüfarztes. Es gab auch kein Nüchternblutglukoseziel. Die Studie Protokoll 024 gegen Glimperid war eine Doppelblindstudie. Man muss sich vorstellen, der Prüfarzt weiß nicht: Bekommt der Patient vor ihm einen Sulfonylharnstoff oder Sitagliptin? Das heißt, er muss sich herantasten. Für dieses Herantasten gab es einen Algorithmus. Der war so: Wenn der Patient seit der letzten Visite eine Hypoglykämie hatte, dann durfte der Prüfarzt die Glipiziddosis nicht steigern. Wenn der Prüfarzt bei diesem konkreten Patienten der Meinung war, dass der Patient eine Hypoglykämie entwickeln könnte, durfte er die Glipiziddosis auch nicht steigern. Es kommt noch dazu, wenn der Patient in der Selbstmessung in der Woche vor der Visite auch nur einmal einen Nüchternblutglukosewert unter 110 mg/dl hatte, durfte der Prüfarzt auch nicht steigern.

Das heißt zusammengefasst: Beide Studien hatten ein Dosisfindungsregime, das wir als patientenindividuelle Dosisfindung, als patientenindividuell normnah bezeichnen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Wille dazu.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Bei der Studie 803 war immerhin ein HbA1c-Wert von unter 6,5 das übergeordnete Ziel. Bei der Studie P024 war es so, dass die Titration immer dann erfolgen sollte, wenn die Nüchternblutzuckerwerte über 110 mg/dl lagen. Es ist jetzt wirklich die Frage, ob das Therapieführungen sind, die nach derzeitigem Kenntnisstand noch adäquat sind. Diese Therapieführung würde man darunter subsumieren, dass das Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellungen darstellt. Sowohl in den europäischen als auch in den amerikanischen Leitlinien und auch in der Nationalen Versorgungs-Leitlinie in Deutschland ist ein solches Therapieziel definitiv nicht mehr als adäquat beschrieben worden. Man muss sich ganz klarmachen, dass diese Studien unter den damaligen Prämissen durchgeführt worden sind, dass Blutzuckerwerte unter 110 mg/dl nüchtern bzw. HbA1c-Werte unter 6,5 angestrebt werden sollen. Das kann man heute einfach nicht mehr als adäquat ansehen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Dazu meldet sich Herr Matthaei von der DDG.

**Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG):** Als wissenschaftliche Fachgesellschaft und Mitautor der NVL Typ-2-Diabetes möchte ich gern dazu Stellung beziehen. Herr Wille, es gibt durchaus solche normnahen Therapieziele, bei Patienten, die mit einer kurzen Diabeteslaufzeit ohne schon nachweisbare makrovaskuläre Endpunkte möglichst normnah eingestellt werden sollten. Auf dem Boden der großen Endpunktstudien ist es auch sinnvoll. Wenn Sie sich UKPDS anschauen, sehen Sie, es ist entscheidend, in den ersten Jahren normnahe Werte zu erreichen. Dann sind Sie in der Lage, die Gesamtmortalität zu senken und auch Herzinfarkt zu vermeiden. Von daher noch einmal: Die NVL studieren. Sie wird bald wieder online sein.

Ein weiterer Punkt, um die Zeit in der Sackgasse abzukürzen, in der wir uns gerade befinden. Das Risiko zur Entwicklung von Hypoglykämien ist nicht abhängig vom Baseline-

HbA1c. Auch der Patient mit einem HbA1c von 8,0 kann darunter sterben, so eine Substanz einzunehmen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das letzte Thema, das Sie angesprochen haben, ist ein Thema, das den Ausschuss schon mehrmals beschäftigt hat. Insofern bitte ich um Verständnis, dass ich solchen Fragen nachgehe, weil wir es an anderer Stelle schon thematisiert haben.

Herr Krobot, ich gehe davon aus, Sie wollen sich noch einmal dazu äußern. – Sie müssen es nicht tun. Diskutieren und entscheiden wird ganz am Ende der Unterausschuss. – Okay, gut. Herr Dr. Rodewyk hat sich gemeldet.

**Herr Dr. Rodewyk:** Die Substanzen sind schon etwas länger im Markt. Ich denke, diese Studien sind wahrscheinlich begonnen worden, bevor ACCORD und ADVANCE uns gezeigt haben, dass es vielleicht nicht ganz so toll ist, den Blutzucker so fürchterlich abzusenken.

Ich habe eine Frage. Gibt es in der Studie P024 einen zeitlichen Zusammenhang zwischen den Todesfällen und irgendwelchen Hypoglykämien, oder gab es bei den Patienten, die gestorben sind, Hypoglykämien, oder waren das solche, die überhaupt keine Hypoglykämien hatten, obwohl sie im Glipizidarm waren?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Krobot.

**Herr Dr. Dr. Krobot (MSD):** In der Studie Protokoll 024 – das ist auch in der Dossierbewertung des IQWiG sehr klar dargestellt – waren die Todesfälle über den gesamten Zeitraum der Studie verteilt. Wir haben das auch im Dossier in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und in der Stellungnahme nochmals illustriert. Da sieht man die Treppchen im gesamten Zeitverlauf, eben nicht in den ersten 18 Wochen der Dosisfindung, sondern über die gesamten zwei Jahre verteilt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Eine Nachfrage von Herrn Dr. Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Die Frage ist: Gab es einen Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und Todesfällen, nicht zeitlich, sondern individuell? Gab es bei den Patienten, die gestorben sind, vorher Hypoglykämien, oder gab es sie gar nicht? Gibt es dazu Daten?

**Herr Dr. Lang (MSD):** Das müssten wir nachschauen. Das kann ich Ihnen auf die Schnelle nicht beantworten. Sicherlich werden Patienten im Verlauf eine Hypoglykämie entwickelt haben. Ich glaube, Ihre Frage geht eher dahin, ob ein direkter Zusammenhang mit dem Ereignis war. Das kann ich Ihnen auf die Schnelle so nicht beantworten. Ich möchte Ihnen auch nichts Falsches sagen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Wille, wollen Sie sich dazu äußern?

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ja, ich würde das kurz kommentieren wollen.

In der Originalpublikation, dieser Arbeit Fonseca, ist es so, dass die Autoren keinen Zusammenhang zwischen den Todesfällen und den Prüfmedikationen erwähnen. Deshalb kann man davon ausgehen, dass sie offenbar nicht durch Hypoglykämien verstorben sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** So habe ich das in den schriftlichen Unterlagen gelesen. Zum Beispiel kann ein Suizid kaum darauf zurückzuführen sein. Als Nichtmediziner wage ich diese Vermutung. Ich bin aber zurückhaltend. – Herr Professor Niebling, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Niebling (AkdÄ):** Ich hätte eine Frage zu den acht Todesfällen, um nähere Informationen zu bekommen. Die Studie ist in 20 Ländern durchgeführt worden. Gibt es Aufschlüsselungen, in welchen Ländern die Todesfälle aufgetreten sind?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frage an MSD, Herr Lang, Herr Krobot, wer möchte antworten? Herr Michailov schaut in die Daten.

**Herr Dr. Lang (MSD):** Wir haben Auswertungen zu den Ursachen, zur Länderverteilung können wir ad hoc jetzt nichts sagen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wäre es möglich, das in Kürze nachzuliefern? – Sie können auch sagen: Das geht nicht.

**Herr Dr. Lang (MSD):** Wir werden nachschauen, ob wir Ihnen das von den Daten her zur Verfügung stellen können. Wenn wir das haben, dann geht das sicherlich, ja.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wenn, dann wäre meine Bitte, das relativ zügig zu machen.

**Herr Dr. Lang (MSD):** Ja, okay.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Bickel hat sich gemeldet.

**Frau Bickel:** Mir ist nicht ganz klar gewesen, in welchem zeitlichen Verlauf die Hypoglykämien aufgetreten sind. Ich glaube, das hat Herr Professor Wille auch angesprochen. Aber das hatten Sie nicht beantwortet. Sie sind nur auf die Mortalität und die kardiovaskuläre Mortalität eingegangen. Darüber hinaus würde mich interessieren, wie hoch die durchschnittliche Dosierung des Sulfonylharnstoffs in den beiden Studien Metformin plus Glimperid und Metformin plus Glipizid jeweils war.

**Herr Dr. Dr. Krobot (MSD):** Vielen Dank für Ihre Frage. Den zweiten Punkt kann Herr Dr. Michailov aus den Daten herausuchen.

Zu Ihrer ersten Frage. Die Hypoglykämien traten im gesamten Zeitverlauf auf. Was eben auch wichtig ist: Die Vermeidung der Hypoglykämien durch Sitagliptin war im gesamten Zeitverlauf gleich. Ob wir von der Dosisfindungsphase sprechen, ob wir von der Phase danach sprechen, die Vermeidung der Hypoglykämien war in allen Phasen im Rahmen der Studie gleich, und sie war auch gleich stark. Das war Teil einer vorab definierten Analyse, die wir vor ungefähr sieben Jahren formuliert und definiert haben. Die Vermeidung von Hypoglykämien findet im gesamten Zeitverlauf der beiden Studien, die Sie genannt haben, statt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ist das ausreichend beantwortet, Frau Bickel? – Okay. Dann komme ich zu Herrn Ermisch.

**Herr Dr. Ermisch:** Ich habe immer noch Bauchschmerzen, was die Todesfälle angeht. Es ist vielleicht auch nachvollziehbar, wenn man sich überrascht zeigt, dass man in der maximal 104 Wochen dauernden Studie – die anderen Studien, die Todesfalldaten geliefert haben, waren teilweise kürzer – so enorme Unterschiede in diesem Fall zwischen Sulfonylharnstoffen und Sitagliptin zeigen kann, die sich bei den Todesraten in den Sulfonylharnstoffen, aber auch in anderen Studien nicht in dieser Höhe widerspiegeln. Sie hatten nach meinem Kenntnisstand relativ hohe Todeszahlen.

Zum Zweiten habe ich mich immer schon gewundert – vielleicht können Sie mir das endlich einmal beantworten –, Sie haben bei diesen Todesfällen, die im Prinzip aus den UAWs abgeleitet worden sind, definiert: Todesfälle binnen 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation. Dieser Suizid war 41 Tage nach der letzten Studienmedikation. Das steht in der Publikation. Wieso ist der überhaupt drin? Das ist mir insgesamt sehr unschlüssig, abgesehen davon, dass drei Todesfälle fortgeschrittene Krebserkrankungen waren. Wenn Sulfonylharnstoffe die hervorrufen würde, dann müssten die längst vom Markt sein; das müssten wir mitbekommen haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Krobot.

**Herr Dr. Dr. Krobot (MSD):** Vielen Dank für Ihre Frage. Die kann ich gern beantworten. In der Tat war ein Suizid 41 Tage nach Studienende bei diesem Patienten. Wir haben ihn im Sinne einer vollen Intention-to-Treat-Analyse dennoch im Dossier beschrieben. Man kann eine Sensitivitätsanalyse machen und diesen einen Todesfall ausschließen. Dann haben wir in dieser einen Studie statt einen versus acht einen versus sieben Todesfälle. Der p-Wert ist immer noch signifikant. Zu der Gesamteinwertung dieser Beobachtung hatte ich vorher schon die Monotherapie Daten in einem komplett neuen, anderen Studienpool erwähnt, was ein Kausalitätskriterium sein kann, nämlich die Kohärenz über verschiedene Patientengruppen und damit Studienpools hinweg. Ich kann noch einmal die Brücke schlagen zur einzigen expliziten Sicherheitsstudie zur kardiovaskulären Sicherheit der Sulfonylharnstoffe aus den 70er-Jahren, der sogenannte UGDP-Studie. In dieser Studie gab es null versus zehn kardiovaskuläre Todesfälle, damals unter Tolbutamid im Vergleich zu Placebo. Die Studie wurde abgebrochen. Seitdem haben wir in der amerikanischen Fachinformation für alle Sulfonylharnstoffe einen Warnhinweis in Bezug auf kardiovaskulären Schaden. Sie können also die Kohärenz auch noch bis hin zu dieser einen expliziten Sicherheitsstudie zur absoluten kardiovaskulären Sicherheit der Sulfonylharnstoffe spannen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Dazu hat sich Herr Professor Matthaei geäußert.

**Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG):** Vielen Dank. – Ich nehme gern Ihr Erstaunen über die Gefährlichkeit der Sulfonylharnstoffe auf und möchte nicht nur Daten aus den 70er-Jahren, UGDP, präsentieren, die gerade schon genannt worden ist, sondern eine aktuelle Metaanalyse auf dem Boden von 200.000 Patienten ansprechen, die gerade veröffentlicht worden ist. Sie zeigt, dass in der Monotherapie Sulfonylharnstoff versus Nicht-Sulfonylharnstoff die Gesamtmortalität um 142 Prozent steigt, die kardiovaskuläre Mortalität um 193 Prozent, in der Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff versus Nicht-Sulfonylharnstoff die Gesamtmortalität um 92 Prozent steigt und die kardiovaskuläre Mortalität um 172 Prozent. Das heißt, wir haben ganz aktuelle Daten, wirklich Evidenzklasse 1a, die das belegen. Es ist eine gefährliche Substanzklasse. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Michailov.

**Herr Dr. Michailov (MSD):** Vielen Dank, sehr geehrter Herr Vorsitzender. Ich wollte eigentlich nur eine Zahl nachliefern, die Herr Krobot gerade besprochen hat, auch wenn das ein bisschen vom Thema abkommt. Ich wollte die mittlere Dosierung von Glipizid für die Studie P024 nachliefern. Sie lag bei 9,2 mg pro Tag bei einer Maximaldosierung von 20 mg. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wollen Sie sich noch zu dem anderen Thema äußern?

**Herr Dr. Michailov (MSD):** Das kann ich noch herausuchen. Das habe ich noch nicht gemacht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sie haben sich eben gemeldet. Ich hatte den Eindruck, Sie wollten noch etwas zum Thema Todesfälle sagen.

**Herr Dr. Lang (MSD):** Nicht zu dem Thema Dosis, sondern einfach als Antwort auf die Frage von Herrn Ermisch. Ich finde die Frage sehr wichtig; denn das ist ein zentraler Aspekt nicht nur in unserem Dossier, sondern in der Stellungnahme und auch insgesamt, wenn es um den Zusatznutzen geht. Ich möchte gern das aufgreifen, was Herr Krobot schon dargestellt hat. Er hat es eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 Prozent genannt. Man kann es auch andersherum sehen: Mit einer Sicherheit von 99 Prozent können wir davon ausgehen, dass die Daten gerade nicht auf Zufall beruhen, sondern so sind, wie die Ergebnisse waren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich möchte zu zwei, drei Dingen etwas sagen, die zuletzt diskutiert worden sind. Natürlich gibt es bei graduellen Unterschieden immer die Diskussion, wo man die Grenze zieht. Insofern kann ich die Grundsatzdiskussion verstehen. Sie können sich vorstellen, dass wir das natürlich in der Bewertungsgruppe auch diskutiert haben. Man kann das vielleicht an dem Beispiel p-Wert 0,049 oder 0,051 ganz gut deutlich machen. Sie werden irgendwann sagen, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied gibt, und irgendwann, dass es diesen statistisch signifikanten Unterschied nicht gibt, obwohl es nur graduelle Unterschiede in der Ereignisrate gibt. Das kann an einem einzigen Ereignis liegen.

Uns hat bei den Sitagliptin-Studien das zu der Einstellung bewogen, dass wir insgesamt einen nicht sehr stark ausgeprägten, aber doch geringeren Unterschied in den HbA1c-Werten gesehen haben im Zusammenhang mit den Vorgaben, die eben nicht so streng waren wie in den anderen Studien. Man kann im Gegensatz zu anderen Bewertungen nicht grundsätzlich keine Aussagen treffen. Das ist der Hintergrund, warum wir das gesagt haben.

Ich denke, es ist trotzdem zu bemängeln, dass die Firma MSD jetzt auch in den Stellungnahmen keine zeitlichen Verläufe für die Hypoglykämien vorgelegt hat. Das haben wir im Dossier auch bemängelt. Hier gibt es Beispiele aus anderen Bewertungen, aus anderen Stellungnahmen dazu, die veröffentlicht sind. Da kann man einfach Balkendiagramme erstellen, sodass man einen besseren Einblick in das Entstehen von Hypoglykämien hat. Es wäre schon wünschenswert gewesen, das zu bekommen, weil der Bundesausschuss am Ende die Entscheidung trifft und es sinnvoll wäre, wenn alle Hersteller die Daten vorlegen würden, die sie dazu haben, im Zweifelsfall dazu auch generieren.



Zu der Mortalität. Herr Krobot, Sie haben gesagt, es gibt eine Konsistenz über Bewertungen. Die Konsistenz erstreckt sich allerdings nur über Glipizid-Vergleichsstudien; das muss man ganz klar sehen. Ob das daran liegt, dass Glipizid als Komparator verwendet wurde, oder das ausgerechnet die Studien waren, die ein wenig länger gedauert haben, ist letztlich spekulativ. Die von Ihnen angegebene Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 Prozent bezieht sich aber eben nicht auf einen Vergleich zur eigentlich zweckmäßigen Vergleichstherapie von Glimepirid und Glibenclamid. Wenn Sie diese Studien anschauen, stellen Sie eine Wirkungswahrscheinlichkeit von 100 Prozent fest,  $p > 0,999$ . Da ist das Konfidenzintervall so breit, weil Sie in diesen Studien überhaupt kein Ereignis haben. Die Konsistenz bezieht sich allein auf einen Vergleich zu Glipizid. Ob Sie da wieder eine Konsistenz zu der alten Tolbutamid-Studie herstellen, bleibt Ihnen überlassen. Das Tolbutamid ist nicht mehr auf dem Markt.

Das nur zur Klarstellung. Es ist keine Konsistenz über Sulfonylharnstoffe, sondern es ist eine Konsistenz zu Glipizid. Eine fehlende Heterogenität in der Metaanalyse können Sie aufgrund der fehlenden Ereignisse nicht mehr interpretieren. Sie können nicht von einer Homogenität sprechen, sondern nur davon, dass Sie keine Heterogenität zwischen den Sulfonylharnstoffen nachweisen können.

Die Sicherheit Metaanalyse Monotherapie, die gerade am Rande anklang: Jetzt kann man entweder sagen: Die Sulfonylharnstoffe sind unsicher, oder: Der G-BA hat alles richtig gemacht, dass er Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Bereich bestimmt hat. Denn in den Nicht-Sulfonylharnstoffen in der Monotherapie ist natürlich wesentlich Metformin enthalten. Da weiß man um den kardioprotektiven Effekt und auch um die Reduktion der Gesamtsterblichkeit. Nicht umsonst ist das die vorrangige Therapie. Daraus eine Unsicherheit von Sulfonylharnstoffen abzuleiten, muss man sich fragen. Gleiches könnte man möglicherweise in einem Vergleich von Gliptinen gegenüber Metformin sehen, weil Metformin eben einen Vorteil bezüglich dieser Parameter hat. Dazu fehlen aber die entsprechenden Studien.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Lang, will sich von Ihnen jemand dazu äußern? – Ich habe Herrn Krobot etwas zucken sehen. – Niemand ist gezwungen, sich zu äußern; denn es ist eine Anhörung. Wir hören Sie an, und Sie haben sich angehört, was Herr Kaiser gesagt hat.

**Herr Dr. Dr. Krobot (MSD):** Die Anmerkungen in Bezug auf Glipizid und Mortalität sind richtig, wie Sie es beschrieben haben. Aber es gilt auch das, was Herr Professor Matthaei gerade insgesamt zur Sicherheitslage der Sulfonylharnstoffe gesagt hat.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Die erste Bemerkung von Herrn Kaiser bezog sich auf Auswertungen, die Sie nicht gemacht haben. Mich würde interessieren, aus welchem Grund Sie die nicht gemacht haben.

**Herr Dr. Dr. Krobot (MSD):** Das liefern wir auch nach, wie wir zum Beispiel auch die Verteilung der Todesfälle auf die Länder innerhalb von circa drei Tagen gern nachliefern.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das wäre prima, okay, gut. – Frau Schwabe.

**Frau Dr. Schwabe:** Es gibt einige Inkonsistenzen, zu denen ich beim IQWiG nachfragen möchte, wie man das erklären könnte. Wenn es stimmt, dass die Sulfonylharnstoffe die kar-

diavaskuläre Mortalität erhöhten, dann müsste sich das irgendwo in den kardiovaskulären Endpunkten in den Studien zeigen. Dort haben wir keine Unterschiede gesehen.

Dann finde ich sehr auffällig, dass dieser Effekt in Ihren Auswertungen nur Männer betrifft. Für mich ist auch wenig plausibel: Warum soll das ausgerechnet nur Männer betreffen? Insgesamt – das haben die Vorredner schon gesagt – sind die Fallzahlen sehr klein. Somit würden wir in unserer üblichen Herangehensweise sagen: Die Studie war von ihrer Fallzahl und ihrer Dauer her überhaupt nicht gepowert, um auf den Unterschied Mortalität überhaupt aufsetzen zu können. Auch die Zulassungsbehörden in beiden Beurteilungsberichten, sowohl der FDA als auch der EMA, wird die Mortalität in der Studie P063 in keiner Weise weiter kritisch diskutiert, sondern es wird einfach nur so dargestellt.

Schließlich ist mir noch aufgefallen, dass die Zahlen unterschiedlich sind. Dazu haben wir hier noch gar nichts gehört. In der Monotherapie findet man beim IQWiG vier Todesfälle in der Studie P063, bei Ihnen sind es fünf. Das IQWiG sagt, die Zuordnung stimmte nicht. Sie sagen, sie stimmten offensichtlich doch. Durch diesen einen Todesfall ergibt sich auf einmal eine Signifikanz. All das erscheint mir wenig plausibel.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wir sollen hier keine Bewertung machen, die im Unterausschuss stattzufinden hat. Meine Anregung wäre, Herr Kaiser, dass Sie ein Stück darauf antworten würden. Aber dann würde ich die Frage gern an MSD weitergeben. Denn da ist die Erklärung zu suchen. Aber Differenzen sollte man schon aufklären. Herr Kaiser, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Kaiser:** Dann gehe ich nur auf den letzten Punkt ein, Frau Schwabe, der in der Stellungnahme von MSD noch einmal adressiert worden ist. Der Unterausschuss hat in der abschließenden Nutzenbewertung letztendlich festzulegen, inwiefern er das einfließen lässt. MSD stellt fest, dass in dem uns vorliegenden Studienbericht ein Fehler vorlag, nämlich dass in dem Studienbericht eine Patientin fälschlicherweise einer bestimmten Gruppe zugeordnet worden sei. Daraus ergibt sich, dass dieser Todesfall nicht in der einen Gruppe war, sondern in der anderen Gruppe, abhängig von der Niereninsuffizienz. Das heißt, in der Stellungnahme – wenn ich Sie richtig verstehe; Sie können das noch korrigieren, wenn ich es falsch verstanden habe – sagen Sie: Unsere Auswertung in der Dossierbewertung beruhte an dieser Stelle auf falschen Informationen in dem Studienbericht, weil der Studienbericht an dieser Stelle fehlerhaft war. – Sie haben diesen Punkt geklärt und sagen deswegen: Nein, diese Patientin gehörte doch in die Gruppe, die eigentlich auszuwerten war, und deswegen sind es fünf und nicht vier Todesfälle.

Daraus erklärt sich die Diskrepanz. Wir haben keine andere Auswertung an dieser Stelle gemacht, sondern wir haben eine anders vorliegende Datengrundlage gehabt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das müsste MSD bestätigen können. – Mich würde das Thema Differenzierung zwischen Männern und Frauen interessieren; das war die zweite Frage von Frau Schwabe. Das hat das IQWiG festgestellt. Wie belastbar ist das? Insofern gebe ich die an Herrn Kaiser gerichtete Frage an Sie weiter.

**Herr Dr. Dr. Krobot (MSD):** Ich gehe gern auf alle Ihre Fragen ein. Vielleicht zunächst zur Studie P063, die Frage nach null versus vier bzw. null versus fünf Todesfällen. Die Klassifizierung des Patienten in das jeweilige Nierenstratum – wir sprechen hier von moderat oder schwer niereninsuffizient – erfolgte vor Randomisierung – vor Randomisierung! – auf der

Grundlage von Messwerten, Nierenfunktionsparametern, die der Patient liefert. Dann wird stratifiziert randomisiert.

Die Konfusion entstand dadurch, dass in der medizinischen Epikrise zu diesem Todesfall im Studienbericht die falsche Angabe war: schwere Niereninsuffizienz. Wir haben das aber anhand der Originaldaten des Patienten verifiziert. Dieser Patient war moderat niereninsuffizient. Das war ganz klar. Er hat übrigens von Anfang an 50 mg Sitagliptin erhalten. Das hätte er nicht bekommen dürfen, wäre er schwer niereninsuffizient gewesen, denn für diese Patienten waren in dieser Studie 25 mg Sitagliptin vorgesehen.

Ich möchte vielleicht noch weitergehen zu dem Aspekt, warum nur Männer verstorben sind. Das ist wirklich eine interessante Situation. Ich möchte gerne meine Gedanken dazu mit Ihnen teilen. Zunächst kann man sich anschauen: Waren in dieser Studie mehr Männer oder mehr Frauen? Es waren 50 Prozent mehr Männer in dieser Studie. Also würde man erwarten, dass etwas mehr Männer versterben. Der zweite Punkt ist: Diese Patienten waren im Schnitt knapp 60 Jahre alt; das heißt im Schnitt mit einer Restlebenserwartung von 20 Jahren für einen Mann und von 25 Jahren für eine Frau. Auch das heißt, dass man erwarten kann, dass mehr Männer versterben. Wenn Sie diese beiden Faktoren kombinieren, würden Sie erwarten, dass in dieser Studie etwa zwei Drittel Männer und ein Drittel Frauen versterben.

Jetzt möchte ich aber noch weitergehen und hinübergehen zur Monotherapie, zu dem komplett anderen Studienpool, und nachsehen, ob dort Männer oder Frauen verstorben sind. In der Tat sind dort Männer und Frauen etwa im gleichen Verhältnis verstorben. Wenn Sie jetzt die Monotherapie und die Therapiekombination mit Metformin kombiniert betrachten, haben Sie etwa 25 Prozent Todesfälle unter Frauen und 75 Prozent unter Männern. Das ist in etwa im epidemiologischen Erwartungsbereich.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Krobot, vielen Dank. Ich kann Ihnen in vielen Dingen folgen. Aber aus der Lebenserwartung Rückschlüsse zu ziehen, da habe ich meine Probleme. Es mag sein, dass die Lebenserwartung unterschiedlich ist, aber bis 60 sind alle gleich. – Aber das lassen wir einmal so stehen. – Herr Kaiser, Sie wollen sich dazu äußern.

**Herr Dr. Kaiser:** Die Studie hat nicht 25 Jahre gedauert. Insofern wäre ich auch zurückhaltend. Ich weiß schon, Sie haben mittleres Alter genommen. Aber ob das in dem Ausmaß wäre? Letztendlich sind das die beobachteten Daten. Man muss sich fragen, ob man die so interpretieren kann oder nicht.

Mich hat gerade eine Äußerung von Ihnen, Herr Krobot, stutzig gemacht. Sie haben zu der einen Patientin, die im Studienbericht falsch als mit schwerer Niereninsuffizienz beschrieben worden ist, gesagt, das sei eindeutig; denn diese Patientin habe 50 mg Sitagliptin bekommen und nicht 25 mg. Aber das war eine Patientin, die gar nicht mit Sitagliptin behandelt worden ist. Sie war der Todesfall in der anderen Gruppe. Oder habe ich da etwas falsch verstanden? Mich macht das gerade stutzig.

**Herr Dr. Dr. Krobot (MSD):** Das war jetzt ein Denkfehler. Entschuldigung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sie können sehen, wie genau wir die Anhörung nehmen.

**Herr Dr. Dr. Krobot (MSD):** Es ist eine sehr gute Diskussion an dieser Stelle. Vielen Dank, Herr Kaiser. – Ich glaube, wir können übereinstimmen: Die Stratumzugehörigkeit wird vor Randomisierung festgelegt, auf der Grundlage von Nierenfunktionsparametern. Daraus ergibt sich eindeutig die Zugehörigkeit des Patienten zu einem Nierenstratum. Ich kann Ihnen alle Nierenwerte vorlesen. Das sind eine GFR von 48 ml/min, von 40 ml/min und von 36 ml/min. Das klassifiziert diesen Patienten als moderat niereninsuffizient. Vielen Dank noch einmal, Herr Kaiser, für die Aufklärung des Irrtums.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, erledigt? – Gut. Gibt es weitere Fragen, Bemerkungen etc.? – Herr Wille, Sie hatten sich die ganze Zeit gemeldet.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich hatte mich gemeldet, das war aber zu dem Thema von vorhin, der Sicherheit von Sulfonylharnstoffen. Es ist sicherlich so, dass die AkdÄ diese Stoffklasse durchaus als nicht ganz unproblematisch sieht. Aber ich denke andererseits auch, die gerade zitierte Metaanalyse und systematische Übersicht ist nicht so ganz dafür geeignet, gute Belege zu liefern. Erstens waren das sowohl randomisierte Studien als auch reine Beobachtungsstudien. Das waren Studien, die zumindest zum größten Teil vor längerer Zeit durchgeführt worden sind. In diesen Studien sind andere Zielwerte, die heute nicht mehr als adäquat gelten – ich hatte es vorhin schon erwähnt –, generell als Ziele angesetzt worden. Von daher ist diese Studie als Beleg der kardiovaskulären Schädlichkeit der Substanz gegenüber Placebo vielleicht nicht so ganz adäquat. Zum anderen geht es auch um den Vergleich nicht gegenüber Placebo, sondern in diesem Fall Sitagliptin. – Das nur als kurze Anmerkung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. Ich nehme an, Sie haben jetzt Professor Matthaei gereizt.

**Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG):** Unbedingt. – Herr Wille, das ist alles wunderbar, aber es ist die beste Evidenz, die wir haben. Wir werden niemals mehr ein RCT mit Sulfonylharnstoff haben. Keine Ethikkommission wird Ihnen das mehr durchgehen lassen, diese gefährliche Substanzklasse an Menschen mit Typ-2-Diabetes in der Monotherapie zu erproben. Es ist einfach zu gefährlich. Schauen Sie sich die Daten an.

Herr Kaiser, jetzt muss ich auf Ihren Hinweis bezüglich Metformin eingehen. Das ist alles richtig: Metformin wird sicherlich in der richtigen Richtung wirken. Aber bei der Kombinationstherapie in dieser Metaanalyse haben Sie auch Metformin in der SH-Gruppe. Von daher: Wenn Sie SH dabei haben, steigern Sie Ihre Gesamtmortalität um 92 Prozent und die kardiovaskuläre Mortalität um 172 Prozent. Sie haben in beiden Gruppen Metformin. Bitte noch einmal durchlesen, und Sie werden das wahrnehmen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser äußert sich momentan nicht. – Frau Schwabe.

**Frau Dr. Schwabe:** Es läuft doch gerade eine Langzeitstudie Sulfonylharnstoff gegen ein Gliptin. Ist die Ihrer Meinung nach unethisch, oder?

**Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG):** Es wird im Jahr 2020 wahrscheinlich CAROLINA sein. Aber wir müssen eher entscheiden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich schaue in die Runde, ob noch weitere Fragen gestellt werden. – Herr Ermisch.

**Herr Dr. Ermisch:** Unabhängig davon, ob wir die Metaanalyse heranziehen können oder nicht, besagt sie: 92 Prozent Erhöhung. Pro Jahr? Ich gehe einmal von den null Todesfällen im Placeboarm aus, die vorhin erwähnt wurden. Selbst wenn ich von einem Todesfall ausgehe, komme ich in zwei Jahren nicht auf diese phantastisch hohen Sterberaten. Es passt nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Matthaei, wollen Sie sich dazu äußern, oder Herr Lang?

**Herr Dr. Lang (MSD):** Ich glaube, das sind zwei verschiedene Aspekte. Das eine ist die von Herrn Matthaei zitierte Studie, und das andere sind die Todesfälle, wie wir sie im Dossier dargestellt haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich denke, die Frage von Herrn Ermisch ging mehr an Herrn Professor Matthaei.

**Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG):** Es sind Sicherheitssignale aus der Metaanalyse, die wir nach meiner Einschätzung ernst nehmen müssen. Wenn Sie die ganzen Vergleichsstudien Gliptine versus SH anschauen, stellen Sie fest, Sie haben jeweils eine fünf- bis zehnfache Reduktion der Hypoglykämien. Das sollte dieses Gremium bitte einmal wahrnehmen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Die Botschaft ist angekommen. – Herr Dintios.

**Herr Dr. Dintios (vfa):** Ich beziehe mich auf die Ausführungen von Frau Schwabe. Sie hatte in ihrem ersten Statement gesagt, dass für die Mortalität die Studien nicht gepowert wurden und dass es für sie überraschend sei, dass überhaupt der Endpunkt so berichtet wird. Umso besser! Stellen Sie sich vor, Sie haben einen Endpunkt, den Sie eventuell sogar unterpowert haben, und der Endpunkt liefert Ihnen belastbare Informationen. Das, was hier als Nachteil zitiert wird, ist sogar ein Vorteil. Denn es wurde gar nicht primär auf diesen Endpunkt gepowert. Und siehe da, er spricht an. Das muss man also genau umgekehrt interpretieren, Frau Schwabe.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das nehmen wir zu Protokoll. – Herr Dr. Andersohn.

**Herr Dr. Andersohn (AG Pharmkoepidemiologie):** Wir haben zu der Frage Stellung genommen, welche Studien generell in Nutzenbewertungen berücksichtigt werden sollten. Ich wollte das mehr als generelle Frage in Richtung IQWiG stellen. Wir sind der Auffassung, dass zumindest für Substanzen des Bestandsmarktes generell Beobachtungsstudien zu Arzneimittelleffekten berücksichtigt werden sollten. Das heißt neben Studien zu comparative effectiveness, zur vergleichenden Wirksamkeit im Behandlungsalltag, gilt das aus unserer Sicht speziell für Studien zu unerwünschten Arzneimittelleffekten. In den heute diskutierten Nutzenbewertungen wurde der Studieneinschluss auf RCTs beschränkt. Das hat das IQWiG nicht weiter kommentiert. So entnehmen wir dieser Nicht-Diskussion, dass das IQWiG im Prinzip damit einverstanden ist.

Ich würde meine Frage daher gern in Richtung IQWiG stellen bzw. dem heutigen Vertreter hier und offen fragen, wie Sie zu diesem Punkt stehen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, wollen Sie das beantworten? Die Frage ist nur, wie weit das ein Thema dieser Anhörung ist oder generell eine Verfahrensfrage ist. Wenn es eine generelle Verfahrensfrage ist, dann gehört sie im Grunde nicht in das heutige Gremium.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht nur 30 Sekunden dazu. Das Gesetz besagt, die Bewertung erfolgt auf Basis des Dossiers; es findet keine eigene Recherche statt. – Das erst einmal dazu. Wenn also der Hersteller für den Nachweis seines Zusatznutzens solche Studien nicht vorlegt, dann werden die von uns auch nicht systematisch recherchiert. Das ist in dem Dreimonatszeitraum auch nicht möglich. Wenn der Hersteller solche Daten vorlegt, müssen sie systematisch erhoben, systematisch recherchiert worden sein, und dann werden wir sie selbstverständlich bewerten. Ich würde nicht vom Grundsatz her sagen: Das muss man immer machen, oder: Das darf man nie machen. Vielmehr muss man sich anschauen, welche Qualität diese Daten haben. Nur weil es Bestandsmarkt ist, ist eine Beobachtungsstudie nicht gut. Eine Beobachtungsstudie muss natürlich auch verlässliche Aussagen für die konkrete Fragestellung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern und nicht irgendetwas.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Niebling.

**Herr Prof. Niebling (AkdÄ):** Zum Stichwort Sicherheitssignal wollte ich nur anmerken, dass in der P803 bereits bei der Baseline ein erheblicher Teil der Teilnehmer einen HbA1c-Wert von 7 und darunter hatten. Man würde nach heutigen Empfehlungen der Fachgesellschaften – die NVL wird, wie angemerkt, demnächst wieder online sein –, der DDG und auch internationaler Fachgesellschaften, Patienten unter diesem Zielwert eigentlich nur mit Arzneimitteln bringen wollen, die weder die Gefahr der Hypoglykämien noch die Gefahr der Pankreatitis beinhalten. Da das Stichwort Pankreatitiden heute noch gar nicht gefallen ist, aber ein sehr aktuelles Papier der EMA, *Assessment report for GLP-1 based therapies*, vorliegt, gibt es dazu neue Erkenntnisse.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für diesen Hinweis. Will jemand dazu etwas sagen, fragen, nachfragen? – Herr Löbner, bitte.

**Herr Dr. Dr. Löbner (MSD):** Vielen Dank für Ihre Frage. Sie sprechen ein sehr wichtiges Thema an, nämlich dass die europäische Zulassungsbehörde vorletzte Woche ihre Bewertung von GLP-1-basierten Therapien abgeschlossen hat, und zwar in Bezug auf Nebenwirkungen, bezogen auf das Pankreas. Ich glaube, es ist eine Nachricht, die für uns alle sehr beruhigend ist, dass die europäische Zulassungsbehörde die Gesamtheit aller Daten bewertet hat. Sie kommt in ihrer Pressemitteilung zu dem Schluss – ich darf das mehr oder weniger frei übersetzen –: Das Komitee beurteilt zusammenfassend, dass die Gesamtheit der vorliegenden Daten Bedenken bezüglich eines erhöhten Risikos pankreasbezogener unerwünschter Ereignisse nicht bestätigt hat. – Ich glaube, das ist eine Sache, die für die Patienten und auch für dieses Gremium hier sehr viel Sicherheit gibt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für diesen Hinweis. Spontan hat sich Herr Professor Niebling dazu gemeldet.

**Herr Prof. Niebling (AkdÄ):** Auf Seite 16 heißt es – ich darf das auch frei zitieren –:

... a significant number of cases have been observed and a causal relationship between GLP-1 based therapy treatment and pancreatitis is possible.

Man sieht, man kann aus einem Papier schon verschiedene Dinge lesen.

**Herr Dr. Dr. Löbner (MSD):** Es ist eine Möglichkeit, aber in der Gesamtheit der Daten, die beurteilt worden sind, sind diese Bedenken eben ausgeräumt worden. Wir werden selbstverständlich weiterhin im Rahmen der ganz normalen Pharmakovigilanzüberwachung alle Ereignisse mit den Zulassungsbehörden teilen. Das wird auch kontinuierlich in allen aktuellen Studien getan. Aber im Moment ist die Zulassungsbehörde zu dem Ergebnis gelangt, dass sich die Bedenken in der Gesamtheit der Daten nicht bestätigt haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke noch einmal für den Hinweis, auch für die Reaktionen. Wir werden uns damit beschäftigen müssen. – Dazu Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Als Ergänzung dazu. Es stimmt natürlich, dass im Moment die Bedenken nicht bestätigt sind, aber eine gewisse Unsicherheit besteht weiterhin. Die Vokabel „ausgeräumt“ würde ich nicht unbedingt benutzen. Insofern laufen noch Studien und werden auch Ergebnisse erwartet. Für den Moment hat sich das nicht bestätigt, aber eine gewisse Unsicherheit besteht noch aufgrund des Wirkungsmechanismus.

(Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Genau! Es wird weiter beobachtet!)

Endgültige Ergebnisse sind für 2014 noch zu erwarten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Beide Hinweise gehen in eine ähnliche Richtung, aber doch etwas differenziert. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage zu noch laufenden Studien zu kardiovaskulären Endpunkten. Wann ist damit zu rechnen? Denn ein Kritikpunkt des IQWiG ist gewesen, dass diese Medikamente lange Zeit auf dem Markt sind, aber bislang keine Endpunktstudien vorliegen.

**Herr Dr. Lang (MSD):** Vielen Dank. – Sie sprechen die Endpunktstudie an. In der Tat ist es so, dass wir unmittelbar nach der Zulassung in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden das Design der Studie festgelegt haben. Nun ist es aber auch so, Endpunktstudien brauchen Zeit. Das beginnt mit der Festlegung des Studiendesigns. Es geht weiter mit der Genehmigung des Protokolls bei Zulassungsbehörden, Ethikkommissionen, Auswahl der Zentren, Einschluss der Patienten, Nachbeobachtungszeit und Einstellen der Endpunkte. In der Tat ist es so, dass wir mit Ergebnissen aus der laufenden Endpunktstudie in 2015 rechnen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Lang. – Frau Dr. Faber.

**Frau Dr. Faber:** Noch einmal zu den Pankreatitiden und möglicherweise dem Risiko von Pankreaskarzinom. Was mir aufgefallen ist, ist, dass wir hier sehr schnell davon reden: Diese Risiken sind jetzt vom Tisch, sind nicht bestätigt worden. – Mir ist auch nur bekannt, dass sich die FDA davon, wie Frau Müller das eben sagte, nicht ganz verabschiedet hat. Wenn jetzt Herr Matthaer darauf hinweist, wie gefährlich Sulfonylharnstoffe sind, dann ist für mich ein Problem, dass wir mit Sulfonylharnstoffen seit 20, 30, 40 Jahren Therapie betreiben und wir bis zum heutigen Tage offensichtlich nur mit Metaanalysen von sehr fragwürdiger Quali-

tät etwas zum Risiko sagen können, eventuell, wir hier aber für eine Substanzgruppe, die seit 1997 auf dem Markt ist und hier mit Studien antritt, die ein halbes, ein Jahr oder noch länger sind – korrigieren Sie mich –, jedenfalls relativ kurz laufende Studien sind, schon zu einer Sicherheit in Bezug auf die Pankreas kommen wollen. Ich empfinde das als einen sehr großen Widerspruch. Wir sollten bei allen diesen Substanzen, bei alten wie bei neuen, sehr sorgfältig schauen, wie sichere Aussagen wir über die Risiken machen können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Nauck, ich habe den Eindruck, Sie wollen sich unmittelbar dazu melden.

**Herr Prof. Dr. Nauck:** Es ist zu diesem Punkt, ja. Ich will einfach den Stand der Analysen zu diesem Thema kurz zusammenfassen. Es ist so, dass es einmal eine aufsehenerregende Auswertung eines FDA-Nebenwirkungskatalogs gegeben hat. Da kam heraus: zehnfach erhöhtes Risiko. Das hat alle Welt aufschrecken lassen. Man hat diese Analyse sehr kritisiert und herausgefunden, dass sie sehr stark verschiedenen Formen des Bias anheimgefallen ist. Es gibt mehrere publizierte Studien, die alle besagen, das Risiko für Pankreatitis ist ungefähr, relativ betrachtet, 1. Aber wegen der Seltenheit dieser Ereignisse sind die Konfidenzintervalle dieses Schätzwertes leider sehr hoch, gehen bis hinauf zu 2. Das heißt, wenn Sie heute den Stand der Dinge sehen, dann können Sie ein leicht erhöhtes Risiko für Pankreatitis nicht ausschließen, obwohl natürlich der Schätzwert – relatives Risiko 1 – an sich nahelegt, dass es gar nicht erhöht ist. Es wird erst mit sehr viel mehr Daten möglich sein – an die kommt man heute einfach nicht heran –, die Konfidenzintervalle immer weiter zu verkleinern, um das Risiko präziser schätzen zu können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für den Hinweis, die Erläuterung. – Herr Dr. Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Jetzt die ganze Gruppe der Gliptine oder auch der Inkretinmimetika freizusprechen, ungefährlich für das Pankreas zu sein, diesen Fehler sollten wir wirklich nicht machen.

Sie haben gerade erwähnt, dass es einige Studien mit Risiko 1 gibt. Es gibt natürlich genauso Observationsstudien mit signifikanten Ergebnissen, wo das Risiko 2 oder 3 ist, wo die Ergebnisse signifikant waren, wo auch das Konfidenzintervall komplett auf 1 lag.

Diese Warnhinweise sollten wir keinesfalls übersehen – dies wäre ein wichtiges Anliegen der AkdÄ –, obwohl wir natürlich sehen, dass von der Methodik her, die auch das IQWiG anwendet, diese möglichen Schadefekte natürlich nicht erfassbar sind. Denn einmal ist gerade für das Pankreaskarzinom die Studiendauer viel zu kurz. Vielleicht sind die Pankreatitiden in den Studien auch nicht systematisch erfasst worden. Sie sind nur über „unerwünschte Ereignisse“ erfasst worden, und da ist die Datensicherheit zumindest unsicherer. Wir bitten darum, dass die Pharmakovigilanzaspekte in die Bewertung eingehen. Wir fordern gar nicht die Auswertung durch das IQWiG. Es ist so, dass die Schadwirkung nicht auftauchen kann, weil die Studiendauer zu kurz und die Ereignisrate dafür zu klein war.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Nauck hat schon erläutert, wie das zu sehen ist. – Herr Dr. Löbner.



**Herr Dr. Dr. Löbner (MSD):** Vielleicht eine kurze faktische Berichtigung. Sitagliptin ist nicht seit 1997, sondern seit 2007 auf dem Markt. Das macht einen gewissen zeitlichen Unterschied.

Sie haben natürlich recht, dass es wichtige Ereignisse sind, die wir beobachten müssen. Was ist wichtiger für das, was Ärzte und Patienten interessiert? Sind es die Ergebnisse aus Tierstudien, oder sind es die Ergebnisse aus klinischen, randomisierten Studien, verblindet, der höchsten Evidenzklasse? Da haben wir erst am Anfang dieses Jahres eine Zusammenfassung aller Daten aus den Sitagliptinstudien vorgelegt – genau das, was Sie, Herr Professor Wille, fordern –, haben 25 Studien mit insgesamt über 14.000 Patienten ausgewertet, etwas über 7.000 davon unter Sitagliptin. Man sieht dort eine absolut vergleichbare Rate an Pankreatitiden in den Gruppen unter Sitagliptin oder Nicht-Sitagliptin. Ich glaube, es sind genau diese Daten aus den randomisierten Studien, die die EMA überzeugt haben, so zu entscheiden und so zu beurteilen, wie sie das jetzt getan hat. Sie hat es nicht allein getan, sondern im Zusammenspiel mit internationalen Experten auf diesem Gebiet.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für den Hinweis. Aber dass wir das beobachten müssen, hat sich auch ergeben. – Frau Schwabe.

**Frau Dr. Schwabe:** Das Signal, das wir aus den noch nicht sehr langen Studien haben, ist noch nicht signifikant. Wir haben es auch nur aus Datenbanken, retrospektiven Auswertungen. Was an der Sache beunruhigend ist, ist, dass der Mechanismus, der dahintersteckt, so plausibel ist. Sie selber haben versucht zu belegen, dass durch Gliptine das Pankreas vielleicht wieder hyperplastisch werden könnte, die Funktion besser werden könnte, also die glucagon-like-peptide-basierten Therapien die  $\beta$ -Zellen stimulieren. Das ist der Mechanismus, der besonders beunruhigend ist und es plausibler erscheinen lässt, dass tatsächlich ein Wachstum in Gang gesetzt wird, das möglicherweise negativ ist. Wir können nicht erwarten, dass schon nach ein oder zwei Jahren Konsequenzen auftreten, sondern dafür wären längerfristige Studien erforderlich. In diesem Zusammenhang wissen wir, dass zumindest für Saxagliptin schon die ersten Ergebnisse der Langzeitstudie vorliegen. Wir alle hier sind sehr gespannt, ob in Bezug auf das Pankreas irgendwelche Ergebnisse vorliegen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das Thema Langzeitbeobachtung hat Herr Professor Nauck schon angesprochen. Er hat sich auch gerade gemeldet. Deswegen erhält er jetzt das Wort.

**Herr Prof. Dr. Nauck:** Ich wollte zu der proliferativen Aktivität etwas sagen. Die ursprünglichen Befunde, weil das so einfach ist, wurden mit jungen Nagetieren, Mäusen und Ratten, erhoben, und die  $\beta$ -Zellen proliferieren unter dem Einfluss solcher Medikamente, dass es beeindruckend ist. Man hat aber inzwischen gelernt, dass, selbst wenn Sie ältere Mäuse oder Ratten demselben Experiment unterwerfen, eigentlich nichts mehr passiert. Auch beim Menschen ist es so: Die  $\beta$ -Zell-Masse nimmt im Laufe der Jugend, der Adoleszenz, zu, erreicht irgendwo einen fixen Wert, und der bleibt erhalten. Danach geht mehr nicht. Jetzt können Sie das Argument herumdrehen und sagen: Es war einmal eine Hoffnung, die jetzt ein bisschen dahin ist, aber vielleicht kann man es doch vor dem Hintergrund Sicherheitsaspekte sehen; denn ganz selbstverständlich fällt die Mehrzahl der Menschen mit Typ-2-Diabetes in die Altersklasse alte Ratten und alte Mäuse und nicht in die junge Kategorie.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Bei dieser Bemerkung habe ich jetzt tief durchgeatmet. Ich will das nicht kommentieren. – Herr Lang und Herr Löbner, Sie hatten sich gemeldet. Ich weiß nicht, ob Sie eine Antwort oder zwei geben wollen.

**Herr Dr. Lang (MSD):** Ich möchte gern auf Ihre Frage antworten. Natürlich ist es richtig und auch wichtig, dass wir erstens das heute diskutieren. Zweitens nehmen wir die Frage nach Hinweisen in Bezug auf die Bauchspeicheldrüse sehr ernst. Nun gibt es dazu zwei Aspekte, die wir zum Teil schon angesprochen haben. Der eine Aspekt ist, dass, wenn solche Fragen im Raum stehen, man natürlich schauen muss: Was hat man jetzt für Ergebnisse, und wie ist die Datenlage im Moment? Dazu haben wir vor kurzem die Auswertung, die mein Kollege Herr Löbner beschrieben hat, mit 14.000 Patienten vorgelegt.

Ich gebe offen zu: Ich bin kein Experte auf dem Gebiet von Bauchspeicheldrüsenentzündungen und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Deshalb bin ich froh, dass sich die europäische Zulassungsbehörde auch in Kommunikation mit internationalen Experten dieses Themas angenommen und dieses Ergebnis vorgelegt hat. Das heißt gleichzeitig für uns aber auch, wir werden es natürlich weiterhin verfolgen, wir werden weiterhin die Berichte aus dem Bereich der Arzneimittelsicherheit sorgfältig analysieren und natürlich auch mit den Zulassungsbehörden und der Öffentlichkeit teilen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Löbner, wollen Sie noch ergänzen? – Es ist erledigt. Herr Ermisch, dann habe ich Sie noch auf der Liste der Fragesteller.

**Herr Dr. Ermisch:** Wo wir schon um das Thema unerwünschte Ereignisse kreisen, möchte ich gern einen anderen Blickpunkt hineinbringen. Sie zeigen im Dossier in quasi allen Studien recht große Unterschiede, was die schweren Hypoglykämien angeht. Die Unterschiede sind mehr oder weniger samt und sonders, teilweise sogar bis auf die Zahlenebene weg, wenn ich die gesamten schweren unerwünschten Ereignisse ansehe. Da stelle ich mir immer die Frage: Kann es denn der Sinn sein, durch die Therapie ein schweres unerwünschtes Ereignis wegzubekommen und dafür ein anderes einzutauschen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Krobot.

**Herr Dr. Dr. Krobot (MSD):** Es ist richtig, dass wir unter Sitagliptin durch direkte Beobachtung zeigen konnten, dass die sogenannten schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignisse, also schwerwiegend im Sinne von: medizinische Hilfe ist erforderlich, oder der Patient ist schwer bewusstseinsgetrübt oder -gestört, zurückgingen, dass wir also den Zusatznutzen und den Vorteil von Sitagliptin beobachten können, was im Übrigen auch der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung entspricht. Das haben wir direkt nachweisen können.

Die schwerwiegenden Ereignisse insgesamt sind, wie sie sind. Sie müssen auch sehen, dass die schwerwiegenden Ereignisse insgesamt in klinischen Prüfungen eine andere Kategorie sind. Das ist ein kombinierter Endpunkt, wenn Sie so wollen, aus Tod, Krankenhausaufnahme, Karzinom, Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes. Jetzt habe ich vielleicht noch ein oder zwei Begriffe vergessen. Das ist standardisiert definiert und ein anderes Konstrukt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Lang.

**Herr Dr. Lang (MSD):** Wenn ich an dieser Stelle noch ergänzen darf. Aus Sicht des einzelnen Patienten oder auch aus Sicht des einzelnen Arztes mögen schwerwiegende Hypoglykämien natürlich ein eher seltenes Ereignis sein, bezogen auf die Gesamtheit der Patienten mit Diabetes sicherlich nicht. Auch das haben wir in unserem Dossier entsprechend mit Zahlen unterlegt. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Ich schaue noch einmal in die Runde. Wir haben im Grunde jetzt verschiedene Themen abgegriffen. Für mich stellt sich die Frage: Gibt es sowohl aus Ihrem Kreis der Anzuhörenden wie aus dem Kreis der Nachfragenden zu den Themen Monotherapie, Zweifachtherapie mit Metformin, auch die Kombination Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff, Dreifachtherapie usw. noch weitere Fragen oder Anmerkungen? – Für mich stellt sich die Frage, ob wir allmählich zum Schluss kommen könnten oder ob es noch Bedarf gibt. Herr Lang, es gibt die von Ihnen genannten Themen Patientenzahlen und Jahrestherapiekosten. Ich frage, damit ich die Agenda abarbeite: Soll das noch thematisiert werden? Sie haben dazu schriftlich Stellung genommen. Wenn, würde ich es nach hinten stellen.

**Herr Dr. Lang (MSD):** Vielen Dank für den Hinweis. Es ist richtig; wir haben die entsprechenden Punkte in unserem Dossier und insbesondere auch in der entsprechenden schriftlichen Stellungnahme erläutert. Es geht zum einen um die Patientenzahlen. Das brauche ich, glaube ich, jetzt nicht in toto zu wiederholen, weil wir das dargelegt haben. Das andere bezieht sich auf die Jahrestherapiekosten. Da ist, glaube ich, für uns der wichtigste Punkt, dass gerade im Hinblick auf Insulin irgendwie Insulin in den Körper kommt und auch Blut für die Blutzuckermessung entsprechend gewonnen werden muss. Ich denke, das brauchen wir nicht weiter zu vertiefen, weil wir es entsprechend im Dossier und auch in der Stellungnahme erläutert haben. – Vielen Dank, Herr Vorsitzender.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich wollte es nur ansprechen. Es gibt keine Agenda, auf der so etwas vorgegeben ist. Nun ist es thematisiert. Sie haben es schriftlich angesprochen, die Botschaften sind auch angekommen, das wird reflektiert. Dann können wir dieses Thema im Grunde abhaken, und wir kämen noch einmal inhaltlich in eine Diskussion. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich wollte an meine Frage erinnern. Ich wollte die durchschnittliche Dosierung von Glimperid wissen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Michailov, Sie haben etwas gefunden.

**Herr Dr. Michailov (MSD):** Ja, genau. Ich hatte in der Zwischenzeit nachgeschaut. Bei der Studie war die mittlere Glimperiddosierung bei 2,3 mg. Das ist die Studie P803. Ich hatte das schon herausgesucht. Ich wollte nur die Diskussion nicht stören. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ist die Frage beantwortet? – Ich schaue noch einmal in die Runde. – Herr Professor Nauck.

**Herr Prof. Dr. Nauck:** Es geht um die Darstellung eines Zusatznutzens in der Monotherapie mit Sitagliptin. Da wurde vom IQWiG argumentiert, dass die vorgelegten Studien nicht in der Population von Patienten durchgeführt worden sind, in der die Therapie hinterher durchgeführt werden soll, nämlich Patienten, die Metformin nicht vertragen oder bei denen Kontrain-

dikationen für Metformin bestehen. Die Frage ist für mich: Hat das überhaupt etwas miteinander zu tun? Ich nehme einmal ein Beispiel. Insulin senkt den Blutzucker bei Männern und bei Frauen. Wenn Sie eine Studie bei Männern machen, können Sie die Ergebnisse trotzdem auf Frauen übertragen. Es ist ein sehr robustes Ergebnis, das nur ganz wenig von Randbedingungen abhängt.

Ich denke, so ähnlich würden das die Fachkollegen einschätzen, was die Auswahl von Patienten, die eine Metforminunverträglichkeit oder eine Kontraindikation haben, angeht. Das ist eine Sache, die sich irgendwo im Darm abspielt, hat vielleicht etwas mit dem autonomen Nervensystem und der Sensibilität für bestimmte physiologische Funktionen zu tun, hat aber nichts damit zu tun, ob in dieser Population mit Sulfonylharnstoffen Hypoglykämien ausgelöst werden können – es ist ziemlich gewiss, dass das so ist – und mit einem DPP-4-Hemmer wie Sitagliptin eben nicht. Ich denke einfach, der Befund, DPP-4-Hemmer verursachen ein sehr viel geringeres Hypoglykämienrisiko als Sulfonylharnstoffe, ist sehr robust und hängt nicht so stark von der Wahl der Patientenpopulation ab. Ich wäre bereit, diesen Unterschied auch für eine Population, die vielleicht in diesen Studien nur mit, aber nicht ausschließlich geprüft worden ist, als gegeben hinzunehmen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Nauck. – Frau Dr. Faber.

**Frau Dr. Faber:** Ist das jetzt Ihre robuste Einschätzung, die Sie so haben, oder ist das durch Studien belegt?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Nauck.

**Herr Prof. Dr. Nauck:** Was man sagen kann, ist, dass es viele solche Vergleiche gibt. Später im Verlauf dieses Nachmittags werden auch andere DPP-4-Hemmer immer wieder eine Rolle spielen. Es kommt immer das Gleiche heraus, egal welche Patientenpopulation Sie nehmen. Auch ob die gleichzeitig Metformin bekommen oder ob das in Monotherapie angeguckt wird, spielt für diesen Unterschied einfach gar keine Rolle. Wir kennen die Mechanismen. Denn was hat das, was einen metforminintoleranten Patienten ausmacht, damit zu tun, wie entweder Sulfonylharnstoffe oder GLP-1 auf die  $\beta$ -Zelle des endokrinen Pankreas einwirken, um dort die Insulinsekretion zu steigern? Das hat einfach gar nichts miteinander zu tun. Die Mechanismen überlappen sich nicht. Deswegen gilt sozusagen dieser Unterschied in Bezug auf das Hypoglykämierisiko für – man kann fast sagen: – jeden Menschen.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Selbst wenn man die von Ihnen vorgetragene robuste Meinung so akzeptieren würde, so umfasst das doch nicht den gesamten Bereich der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Hier geht es nicht alleine darum, ob eine Blutzuckersenkung identisch ist, sondern ob das gesamte Präparat insgesamt zu einem Zusatznutzen führt oder nicht. Dazu gehört nicht nur der Angriff auf die  $\beta$ -Zellen und die Blutzuckersenkung mit oder ohne Hypoglykämien, sondern auch folgende kardiovaskuläre Ereignisse. Sie haben bei Metformin zum Beispiel diesen substanzspezifischen Effekt, von dem man noch nicht genau weiß: Wie kommt es, obwohl es eine deutlich geringere Blutzuckersenkung gibt, überhaupt dazu, dass es hier offensichtlich einen kardioprotektiven Effekt gibt? Sie haben hier möglicherweise Nebenwirkungen. Es ist vielmehr plausibel, dass Patienten, die unter einem bestimmten Medikament Nebenwirkungen haben, gegebenenfalls auch für andere Nebenwir-

kungen eher affin sind. Das heißt, Ihre isolierte Betrachtungsweise des Blutzuckers und der Hypoglykämien ist für die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht geeignet.

Es wäre wichtig, diese Daten entsprechend darzulegen, das zu untersuchen: Kann man das wirklich übertragen? Noch einmal: nicht allein auf die Blutzuckersenkung, sondern die Gesamtergebnisse einer Studie inklusive unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse von Patienten, die metforminunverträglich sind oder es nicht sind. Bei Patienten mit Metforminkontraindikation dürfte die Sachlage ziemlich eindeutig sein. Wenn die Kontraindikation zum Beispiel aufgrund von schwerwiegender oder moderater Niereninsuffizienz gegeben ist, würden Sie, glaube ich, nicht sagen, dass die Ergebnisse in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse in jedem Fall übertragbar sind von denen, die keine schwerwiegende Niereninsuffizienz haben, versus denen, die schwerwiegende Niereninsuffizienz haben. Ähnliches kann man sich auch in einem anderen Kollektiv vorstellen. Ich denke, es wäre wichtig, hier Daten vorzulegen und nicht isoliert den pathophysiologischen Mechanismus für die Blutzuckersenkung zu betrachten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wollen sie sich noch einmal dazu äußern?

**Herr Prof. Dr. Nauck:** Die Unverträglichkeit von Metformin bezieht sich auf Symptome des Gastrointestinaltrakts, also Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Diarrhö. Ausgerechnet in diesem Punkt sind die DPP-4-Hemmer und namentlich Sitagliptin völlig unbedenklich. Es behauptet niemand, es hat nie jemand gefunden, dass solche Nebenwirkungen unter einer Sitagliptintherapie bevorzugt auftreten können. Insofern, denke ich, zumindest was meine Vorstellung von der Metforminunverträglichkeit angeht, gibt es da keine Überlappungen.

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

**Herr Dr. Dr. Löbner (MSD):** Ich möchte generell darauf verweisen, was wir in der Monotherapie zeigen können oder nicht zeigen können. Wenn man einen Patienten vor sich hat, den man behandeln möchte, und weiß, wenn man bestimmte Studien mit dazunimmt, kann man zeigen, dass auch hier ein Mortalitätsvorteil existiert, der bereits in einer anderen Indikation gezeigt wurde, dann kann man sich sicher überlegen: Ja, es gibt vielleicht bestimmte Gründe oder keine Gründe, diese Studien zu bewerten oder nicht zu bewerten. – Aber ich möchte Sie hier alle fragen: Kann man es sich wirklich leisten, für die Patienten in Deutschland die Evidenz, die man aus der Zusammenfassung der Studien bekommen könnte, so wie wir sie im Dossier vorgelegt haben, einfach zu vernachlässigen? Würde nicht ein Arzt, der einen Patienten behandelt, trotzdem auf diese Evidenz zurückgreifen wollen, um seine Entscheidung hier im Jetzt und Heute zu treffen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Löbner, Ihre Frage insinuiert im Grunde eine Antwort. Der Unterausschuss wird eine objektive Antwort dazu geben, aber nach Beratung und nicht hier spontan. Wir werden uns da Gedanken machen. – Herr Professor Müller-Wieland hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Wir bewegen uns jetzt in einem großen Graubereich. Die Frage ist nicht grundsätzlich zu klären: Ab wann und wie und in welcher Form sind Analogieschlüsse in der Medizin möglich? Da unterscheiden wir uns natürlich auch von der strikten epidemiologischen und studienmäßigen Datenerfassung zu dem, was Herr Dr. Löbner und Herr Professor Nauck gerade erwähnten, was wir in der tagtäglichen Praxis machen.

Insofern ist die Evidenz, von der wir hier immer so groß reden, auch mehr als nur die Studienevidenz. Zum Glück lernen wir in Studien noch viel mehr, wie der Körper funktioniert, wie Insulin freigesetzt wird, wie Medikamente wirken. Wenn ein Auto einen Motor hat, gehen wir davon aus, dass das Auto fahren kann und eventuell einen Unfall hat, selbst wenn es dafür größere Analysen auf der epidemiologischen Datenlage eventuell nicht gibt oder doch gibt.

Gehen wir zu dem zurück, was im Moment hier entschieden werden muss. Erstens steht nicht zur Entscheidung an, ob es hier eine Zulassung für ein Medikament gibt. Zweitens steht nicht zur Entscheidung an, ob ein Medikament gefährlich oder nicht gefährlich ist. Vielmehr müssen Sie eine Güterabwägung zwischen Wirkung, Nebenwirkung und dem Zusatznutzen machen. Wenn ein Medikament vom Wirkmechanismus her keine Hypoglykämien machen kann, dann ist es ein hypoglykämiesicheres Medikament. Dann würden wir zumindest in der Pharmakologie davon ausgehen, dass eine Substanzgruppe hypoglykämiesicher ist. Für Metformin gibt es im Moment in den größeren Studien immer nur die einzelne Substanz Metformin, nicht als Gruppe.

Der zweite Punkt ist, wenn Ergebnisse gefunden und in den Analysen entsprechend bewertet werden, gehen wir davon aus, dass diese Analysen und diese klinischen Studien ein Proof of Principle sind. Es herrscht, glaube ich, Einigkeit in den meisten Teilen der wissenschaftlichen Fachgesellschaft, dass wir im klinischen Alltag, wie Herr Professor Nauck das beschrieben hat, davon ausgehen können, dass die Patienten, die möglichst beispielhaft sind, aber nicht alle in die Studien hineinpassen, durchaus von einem ähnlichen Effekt profitieren, abgesehen davon, dass Metforminunverträglichkeit, auch wenn man das auf Papier so gerne liest, ein völlig subjektives Erlebnis ist, das die Patienten beschreiben. Eine klinische Studie ist überhaupt nicht durchführbar. Die Frage in der Nutzenbewertung und auch in der Gesamtbeurteilung ist natürlich auch ein bisschen, wie eng man an die einzelnen Evidenzen geht – denn dann wird Medizin von der epidemiologischen Evidenz her sehr schmal-spurig – oder ob man bei einem grundsätzlichen Mechanismus wie sonst auch im Leben einen gewissen vernünftigen – auch molekularbiologisch, klinisch, pharmakologisch – Analogieschluss zulässt. Davon gehen wir zumindest aus, auch in der Evidence based Medicine.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. Sie haben in vielen Dingen recht. Nur gebe ich einfach zu bedenken: Was Herr Kaiser angesprochen hat, sind im Grunde verschiedene Ebenen der Beurteilung. Sie haben die Kaskaden angesprochen. Wir müssen natürlich darauf achten, dass es am Ende nicht nur pharmakologisch trägt und, und, und, sondern auch noch rechtlich belastbar ist und bis zur höchst-richterlichen Rechtsprechung standhält. Insofern sind die Stufen an dieser Ecke noch ein Stückchen weitergehend. Dafür braucht man schon entsprechende Expertise. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Nur zu dem Punkt: Kann man überhaupt eine Studie zur Metforminunverträglichkeit abfassen? Nichts anderes wird in den Kombinationsstudien gemacht, um vorher überhaupt auf eine Titration von mindestens 1.500 mg Metformin zu kommen, um sagen zu können: Diese Patienten sind für eine solche Therapie geeignet. Das heißt, die inversen Patienten wären eben nicht geeignet. Das wird in den Zulassungsstudien tagtäglich durchgeführt. Man muss es für die Bewertung nur machen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Matthaei.

**Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG):** Die wissenschaftliche Fachgesellschaft DDG wäre sehr dankbar, wenn sich der Unterausschuss Gedanken über die Patienten macht, die zurzeit auf eine Monotherapie mit Gliptinen eingestellt sind. Ich vermute, bei insgesamt 800.000 Benutzern ist es sicherlich eine sechsstellige Zahl. Auf was für eine Substanz sollen wir sie einstellen? Würden Sie vorschlagen, auf Sulfonylharnstoffe? Wir haben eine sichere Therapie ohne Hypoglykämien, ohne Gewichtszunahme, wir brauchen keine Blutzuckermessung; sie sind alle sehr zufrieden. Ich bitte das zu berücksichtigen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Matthaei. Sie können sicher sein, dass alle Aspekte, die Sie genannt haben, gerade auch die letztgenannten Punkte, wirklich reflektiert werden. Wir machen uns wirklich Gedanken. Wir urteilen nicht einfach nur am grünen Tisch, sondern genau das Thema der richtigen Versorgung der Patienten in Deutschland bewegt uns schon tief. Da können Sie absolut sicher sein.

Ich weiß nicht, ob wir im ersten Anhörungsteil allmählich zum Schluss kommen könnten. Ich sehe, Herr Runge lechzt schon danach, dass er drankommt. Sie kommen noch längst nicht dran, Herr Runge. Das dauert heute noch. – Herr Professor Niebling.

**Herr Prof. Niebling (AkdÄ):** Ich bin auch Hausarzt. Ich kann die Bedenken und Forderungen gut verstehen. Man muss auch die Patienten in die Entscheidung einbeziehen, eine lebenslange und möglicherweise lebensverändernde Therapie zu beginnen. Da bin ich als verordnender Arzt einfach verpflichtet, die Sicherheitslage zu betrachten. Natürlich werde ich Nutzen und Schaden abwägen. Zu dieser Substanz muss man eben sagen: Es gibt noch keine Langzeitdaten zur Sicherheit, und es gibt keine Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten. Das muss man den Patienten bei der Verordnung und bei der Abwägung: Was verordne ich, was empfehle ich?, genauso mitteilen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das ist richtig. Auf der anderen Seite sind wir wieder bei der Betrachtung des schnellen Nutzens. Das sind verschiedene Dinge, die in einen Topf kommen müssen. – Frau Faber.

**Frau Dr. Faber:** Ich möchte gerade das Letztgesagte ausdrücklich unterstützen. Aus Patientensicht reicht uns auch die Aussage, die zuvor kam: Es ist eine Substanz, die aus pharmakologischen Gründen keine Hypoglykämien machen kann. Wenn sich das langfristig in einer sicheren Therapie umsetzen ließe, wäre das ohne Zweifel für die Patienten von sehr großem Nutzen. Aber das geht nicht ohne entsprechende Studien und ohne entsprechende Bearbeitung der Sicherheitslage. Wir haben auch nichts davon, wenn in der aktuellen Fachinformation von Sitagliptin steht – wir hatten das schon –:

Für Patienten ab 75 Jahren stehen begrenzte Sicherheitsdaten zur Verfügung und Vorsicht ist geboten.

Das betrifft Patienten ab 75. Aber wir brauchen solche Studien, wo auch Frauen unter allen Aspekten mit untersucht werden und wo in den Fachinformationen solche Aussagen wirklich eine absolute Ausnahme bleiben. Deshalb sind die pharmakologischen Hypothesen sehr wichtige Hypothesen, aber wir brauchen dafür die Daten. Insofern möchte ich Herrn Niebling sehr unterstützen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Lang.

**Herr Dr. Lang (MSD):** Ich möchte versuchen, die beiden Aspekte kurz zusammenzufassen. Dazu gibt es zwei Punkte. Zum einen haben wir bereits heute in unserem Dossier und in der Stellungnahme den Zusatznutzen von Sitagliptin in allen SGB-V-relevanten Punkten, beginnend mit Mortalität, Morbidität, dargestellt. Das andere ist, dass wir natürlich weiterhin und fortlaufend Daten gewinnen werden, zum Beispiel auch in der noch laufenden Endpunktstudie, bei der Patienten im Mittel über vier bis fünf Jahre nachbeobachtet werden. Ich glaube, das ist auch etwas, was weitere Erkenntnisse und Evidenz beisteuern wird. Deshalb, denke ich, ist es wichtig, dass wir diese beiden Aspekte: Was haben wir jetzt schon, was tun wir parallel?, zusammenführen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Lang, schönen Dank. – Ich schaue jetzt noch einmal in die Runde und frage, ob man zum Abschluss kommen kann. Wir haben viele Dinge thematisiert, im Grunde aber noch nicht die Dreifachtherapie und das Thema Insulin. Ich weiß nicht, ob das noch ein Thema sein soll. – Kein Thema. Wollen Sie es ansprechen? Mir liegt daran, dass kein Aspekt, der von Ihnen angesprochen werden sollte oder noch werden soll, in Vergessenheit gerät. – Frau Dr. Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:** Bei der Diskussion um die Kontraindikation haben Sie mich abgehängt. In der Monotherapie ist das doch die Voraussetzung dafür, dass Sie sie überhaupt einsetzen. Das steht in Ihrer Zulassung. Wie treffen Sie denn eine zulassungskonforme Therapieentscheidung? Es steht drin: Monotherapie, wenn Bewegung und Diät nicht reichen und Metformin unverträglich oder kontraindiziert ist. Die Diskussion, die sich da entsponnen hat, hat sich mir nicht erschlossen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, dass die Ableitung genau eine andere war. Die war von einer anderen Kombination auf die Monotherapie; so habe ich das jedenfalls verstanden.

(Frau Dr. Nahnauer: Das kann man machen, aber – –)

– Frau Nahnauer, es ist eine andere Frage, wie Sie es bewerten. Es ist richtig, Dinge und Aspekte anzusprechen, die man für wichtig hält. – Herr Lang dazu.

**Herr Dr. Lang (MSD):** Nicht direkt dazu – Sie haben das alles schon zusammengefasst –, sondern zu Ihrer Frage, ob zur Indikation Insulin Add-on noch weitere Ausführungen von uns kommen. Ich denke, auch diesen Bereich haben wir sowohl im Dossier als auch in der schriftlichen Stellungnahme entsprechend umfassend erläutert, sodass ich von unserer Seite keine weiteren Ergänzungen über das hinaus, was wir umfangreich dargestellt haben, hätte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Dann schaue ich ein abschließendes Mal in die Runde. – Frau Dr. Pahor.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Zurück zu Ihrer Frage, Frau Nahnauer. Das ist letztendlich die Tatsache, dass wir alle die Studien in der Monotherapie so durchführen, wie wir sie durchführen, und die EMA in der Monotherapie die Substanzen, die versus Metformin ja nicht harte Endpunkte zur Zeit der Zulassung gezeigt haben, immer in der zweiten Stufe, in der second line, zurücksetzt. Die EMA sagt eindeutig – zumindest in unseren Bewertungen hat sie dazu Stellung genommen –: Wir wissen, dass die Studien nicht an Patienten durchgeführt wurden, die metforminunverträglich oder -intolerant sind. Die EMA sagt aber explizit, dass diese Daten übertragbar sind. Mehr Evidenz gibt es zu diesem Zeitpunkt nicht.



**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Nahnauer, Sie nehmen es zur Kenntnis?

**Frau Dr. Nahnauer:** Ich nehme es erstaunt zur Kenntnis.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Auch das schreiben wir in das Protokoll. – Von mir aus würde ich zum Ende dieses Anhörungssteils kommen und diesen Part schließen. Ich gebe Ihnen gern die Gelegenheit, ein Resümee aus Ihrer Sicht zu ziehen. Von mir kommt kein Resümee, weil es vorschnell wäre. Wir haben noch andere Anhörungssteile und entsprechende Beratungen.

**Herr Dr. Lang (MSD):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich gehe davon aus, dass wir die Fixkombination Sitagliptin und Metformin jetzt noch kurz diskutieren. Ansonsten hätte ich nur eine abschließende Bemerkung dazu. – Dann fasse ich für uns kurz zusammen.

Wir hatten heute schon im Eingangsstatement drei Punkte genannt, die uns besonders wichtig sind. Ich glaube, die haben wir auch in den verschiedenen Facetten diskutiert, nämlich dass wir insbesondere für die Fixkombination die entsprechenden Analysen vorgelegt haben, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien der freien Kombination darzulegen. In der Summe ergeben die aus unserer Perspektive einen erheblichen Zusatznutzen. Wir haben auch unsere Studien gemäß den Vorgaben zusammengefasst und können im Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin durch die Zusammenführung der Ergebnisse eine bessere Ergebnissicherheit und dadurch auch bessere Rückschlüsse erlauben. Es ergibt sich in diesem Anwendungsgebiet aus unserer Sicht ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen. Über die Effekte im Bereich der Monotherapie hatten wir diskutiert. Deshalb darf ich mich an dieser Stelle für die Aufmerksamkeit sehr bedanken.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Lang. Ich bin davon ausgegangen, dass wir insgesamt alles, was in diesen Themenbereich fällt – es ist ein relativ komplexes Thema –, abarbeiten. Darunter fällt auch die Fixkombination. Wir sind im Grunde quer durch die Gebiete gegangen.

**Herr Dr. Lang (MSD):** Ich blicke auch auf meine Kollegen. – Ich glaube, es besteht Übereinstimmung, dass die Punkte, die uns heute besonders wichtig waren – das waren die drei, die ich genannt hatte –, entsprechend diskutiert worden sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Dann schließe ich an dieser Stelle den ersten Teil. Die Anhörung ist nicht beendet. Sie können sich auch nachher noch melden. Wir machen etwa 10 Minuten Pause.

(Kurze Unterbrechung)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Meine Damen und Herren, wir setzen die Anhörung fort, wie angekündigt mit dem Thema:

### **Vildagliptin**

Ich werde gleich der Firma Novartis das Wort erteilen.

Ich will nur zur Teilnehmerzahl sagen: Es hat sich etwas ausgedünnt, die Reihen haben sich gelichtet. Ich habe gesehen, dass Herr Dr. Andersohn schon gegangen ist, des Weiteren Herr Professor Nauck. Ansonsten habe ich den Eindruck, dass die ursprünglich Anwesenden weiterhin vertreten sind.

Stellung genommen haben im schriftlichen Verfahren das Unternehmen Novartis selbst, dann die AkdÄ, die DDG, die Arbeitsgemeinschaft Pharmakoepidemiologie – Herr Dr. Andersohn ist nicht mehr da –, die Forschergruppe Diabetes in München mit Herr Professor Dr. Schnell, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD Sharp & Dohme, UCB Pharma, Lilly Deutschland, Herr Professor Galle, Dr. Aberle, Herr Professor Blüher, Dr. Defér, Dr. Schwarz, Dr. Merger, Dr. Manfras, Dr. Ohde, der Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Ich will keine weitere Einleitung machen, sondern erteile Ihnen das Wort. Ich weiß nicht, wer von Ihnen anfängt. – Bitte.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Sehr geehrter Herr Vöcking! Sehr geehrte Damen und Herren! Noch einmal vielen Dank für die Einladung zu dieser heutigen mündlichen Anhörung. Auch ich möchte gern meine Kollegin und die Kollegen kurz vorstellen. Zu meiner Rechten sitzen Frau Karin Eichele und Herr Markus Dworak; sie sind für die Medizin zuständig. Zu meiner linken Seite sehen Sie Herrn Timo Wasmuth, zuständig für die gesundheitsökonomischen Themen. Ich selbst, Andreas Kress, bin Mediziner und leite den Bereich Market Access bei Novartis.

Wir haben die Bewertung unserer Nutzendossiers durch das IQWiG mit Interesse zur Kenntnis genommen, können allerdings der Argumentation des IQWiG nicht folgen, nach der sowohl der Monosubstanz Vildagliptin als auch der Kombination von Vildagliptin und Metformin in den fünf bzw. acht definierten Patientengruppen kein Zusatznutzen zuerkannt wurde. Wir sehen vielmehr die vorliegenden Daten als klaren Nachweis für einen Zusatznutzen, und zwar für Vildagliptin und für Vildagliptin plus Metformin, wie wir das auch in unserem Dossier dargestellt haben.

In der vorliegenden schriftlichen Stellungnahme haben wir unsere Standpunkte umfassend dargelegt und unsere Perspektive mit weiteren Informationen und mit zusätzlichen Daten unterlegt, die wir noch eingereicht haben.

In der heutigen mündlichen Anhörung möchten wir uns wegen der begrenzten Zeit auf die Gruppe Vildagliptin in Kombination mit Metformin fokussieren, und hier insbesondere auf die zentrale Zulassungsstudie 2308, in der 3.000 Patienten eingeschlossen wurden, die über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet wurden, da aus unserer Sicht hier der wesentliche Kern des Dissenses zwischen der Einschätzung des IQWiG und unserer Einschätzung liegt. Neben den inhaltlichen Punkten, auf die wir gleich noch eingehen möchten, stellt das IQWiG aus formalen Gründen fest, dass die Initialdosis von 2 mg der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimperid und die Titrationsschritte von 2 mg alle vier Wochen nicht der geltenden Zulassung von Glimperid entsprächen. Wir sind der Meinung, dass sowohl die Start-

dosis als auch die Titrationsschritte, wie sie in unserer Zulassungsstudie angewendet wurden, der Fachinformation und somit auch der Zulassung von Glimepirid entsprechen. Dies bestätigt auch das BfArM in einem Schreiben vom 5. Juli 2013. Dieses Schreiben haben wir unserer schriftlichen Stellungnahme beigelegt.

In diesem Schreiben führt das BfArM aus, dass für Patienten, die unzureichend auf Metformin eingestellt sind, keine konkrete Anfangsdosis festgelegt ist und dass für diese Gruppe auch keine konkreten Titrationsschritte festgelegt sind. Es wird lediglich empfohlen, mit niedriger Dosis zu beginnen. Ich denke, es besteht Einigkeit, dass sowohl die Startdosis als auch die Titrationsschritte von Glimepirid, so wie in der gegenständlichen Zulassungsstudie verwendet, der aktuellen Zulassung dieses Sulfonylharnstoffs entsprechen.

Neben diesem formalen Aspekt fragt das IQWiG aber auch, inwieweit das Ergebnis der signifikant geringeren Anzahl an Hypoglykämien in der Vildagliptin-Gruppe durch die in der Studie gewählte Anwendung von Glimepirid beeinflusst wurde. Auf diese Fragen wird nun mein Kollege Markus Dworak eingehen.

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Das IQWiG kommentiert in seinem Bericht, dass der in der Zulassungsstudie gewählte Einsatz von Glimepirid zu straff gewählt sei, wodurch das Auftreten von Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen möglicherweise begünstigt wurde. Hierzu möchten wir in drei Punkten Stellung nehmen, die zeigen, dass die höhere Hypoglykämierate unter Glimepirid unabhängig vom gewählten Studiendesign und Dosierungsschema ist. Diese drei Punkte sind: erstens die Glimepirid-Startdosis in der Zulassungsstudie, zweitens die Titration mit 2 mg und die dazugehörigen Blutzuckerrichtwerte, drittens die Vergleichbarkeit der gewählten Therapieregime.

Punkt eins. Im IQWiG-Bericht wurde angemerkt, dass die Startdosis von 2 mg Glimepirid zu hoch gewählt sei. Dies ist unzutreffend. Vielmehr war die Wahl der Glimepirid-Anfangsdosierung für die eingeschlossenen Patienten adäquat, da in die Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, die mit einer maximal verträglichen Metformindosierung weiterhin glykämisch unzureichend eingestellt waren und sich zusätzlich in einem fortgeschrittenen Diabetesstadium befanden. Die durchschnittliche Diabetesdauer der Patienten betrug dabei sechs Jahre. Eine antidiabetische Vortherapie oder eine längere Diabeteserkrankungsdauer reduzieren die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten auf Glimepirid ansprechen. Dadurch ist bei diesen Patienten eine Initiierungstherapie mit 2 mg Glimepirid durchaus möglich. Weiterhin konnten wir zeigen, dass auch Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie höherem Alter, niedrigem Körpergewicht und niedrigem HbA1c-Wert kein höheres Risiko bezüglich Hypoglykämien haben. Die Unterschiede zugunsten Vildagliptin sind bei den Patienten mit und ohne die genannten Risikofaktoren im Ausmaß vergleichbar und allesamt signifikant. Die relativen Risiken dazu haben wir in der Stellungnahme beigelegt.

Es ist also festzuhalten, dass die Startdosis von 2 mg Glimepirid für die dargestellten Patientenpopulationen geeignet ist.

Punkt zwei. Im IQWiG-Bericht wurde angemerkt, dass die Titration mit 2 mg in Verbindung mit den vorgegebenen Blutzuckerrichtwerten straffer als empfohlen durchgeführt worden sei. Dieser Behauptung treten wir entgegen. Vielmehr gilt, dass die Titrationsintervalle und die vorgegebenen Blutzuckerrichtwerte in der Zulassungsstudie adäquat gewählt wurden. Denn der vorgegebene Blutzuckerrichtwert von 112 mg/dl Nüchternplasmoglukose liegt im mittleren Bereich des von den nationalen Diabetesleitlinien, der AkdÄ, DDG und NVL, empfohle-

nen Zielwertkorridors von 100 mg/dl bis 125 mg/dl. Weiterhin lag die Titrationsentscheidung beim Prüfarzt, und eine Titration war nur dann vorzunehmen, wenn nicht das Risiko einer Hypoglykämie bestand. Tatsächlich lagen die Werte der Patienten direkt vor der Titrationsentscheidung im Glimepiridarm im Mittel bei 149 mg/dl Nüchternplasmaglukose und damit eindeutig über der im IQWiG-Bericht kritisierten Schwelle von 112 mg/dl. Das heißt, wir hatten im wirklichen Studiendesign die Titrationsentscheidung beim Prüfarzt bei 149 mg/dl und nicht bei 112 mg/dl, also dem kritisierten Wert. Es wurde also sehr konventionell titriert.

Die Tatsache, dass im Durchschnitt 58 Tage zwischen einer Titration und dem Auftreten einer Hypoglykämie vergingen, lässt keinen unmittelbaren Zusammenhang erkennen.

Zusammenfassend kann auf Basis der verfügbaren Daten gerade nicht davon ausgegangen werden, dass das gewählte Titrationsschema zu straff gewählt wurde und Hypoglykämien provoziert haben könnte.

In meinem dritten Punkt möchte ich auf die Frage eingehen, inwieweit die in der Zulassungsstudie gewählte Glimepiridtitration gegenüber einer fixen Dosierung mit Vildagliptin einen fairen Vergleich bezüglich der Hypoglykämien und unerwünschten Ereignisse ermöglicht. Unsere Daten zeigen, dass die signifikanten Unterschiede in den Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen zugunsten von Vildagliptin wirkstoffspezifisch sind und nicht auf die gewählten Titrationsregime zurückgeführt werden können. Dies zeigen im Wesentlichen folgende Punkte. Der Unterschied in den HbA1c-Kurven lag im ersten Studienjahr im Mittel unter 0,2 und im zweiten Studienjahr unter 0,1 Prozent und ist nicht von klinischer Relevanz. Aber auch wenn man durch eine HbA1c-Adjustierung, was wir getan haben, die HbA1c-Unterschiede vollständig ausschließt, treten unter Vildagliptin 92 Prozent und damit signifikant weniger Hypoglykämien und signifikant weniger unerwünschte Ereignisse auf als unter Glimepirid. Das Hazard Ratio liegt hier bei 0,08.

Diese Ergebnisse sind Teil einer neuen Analyse, die wir auch dabei haben und gerne diskutieren können. Sogar die Frage, wie die Ergebnisse ausgesehen hätten, wenn neben Vildagliptin auch Glimepirid als fixe Dosierung eingesetzt worden wäre, können wir auf Basis von 700 Patienten beantworten, bei denen die Startdosierung im Studienverlauf nicht weiter hochtitriert wurde. Es traten signifikant weniger Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse unter Vildagliptin im Vergleich zu einer konstanten 2-mg-Dosierung Glimepirid auf. Hierbei lag das Hazard Ratio bei 0,05, das heißt 95 Prozent weniger Hypoglykämien unter Vildagliptin.

So viel zu den inhaltlichen Punkten. Ich gebe an Herrn Kress weiter, der das zusammenfassend darstellen kann.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Zusammenfassend kann man sagen, dass die vorgelegte Analyse und die Argumente unserer Meinung nach zeigen, dass die Verwendung von Glimepirid in der Zulassungsstudie der gültigen Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen und dass die Zulassungsstudie darüber hinaus geeignet ist, die Vorteile von Vildagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid in Kombination mit Metformin zu zeigen. Daher sehen wir einen patientenrelevanten beträchtlichen Zusatznutzen für Vildagliptin aufgrund der Ergebnisse in den Endpunkten Hypoglykämien sowie Hypoglykämien höheren Schweregrades, Körpergewicht und unerwünschte Ereignisse.

Erlauben Sie mir noch einen letzten Satz. Das IQWiG fordert auf Seite 5 des Bewertungsberichts für Vildagliptin plus Metformin, dass die Patientenpopulation der Zulassungsstudie für

die Bewertung der Fixkombination von Vildagliptin und Metformin auf Patienten mit einer Metformindosis von mindestens 1.700 mg zu beschränken ist, weil das der Zulassung entspricht. Dem sind wir in unserer schriftlichen Stellungnahme nachgekommen. In Tabelle 7 sind die entsprechenden Ergebnisse dargestellt. Diese belegen ebenfalls den Zusatznutzen für die fixe Kombination aus Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. Können Sie die Analyse, die Sie ansprechen und die Sie wohl dabei haben, zur Verfügung stellen, das heißt dem Haus geben? Oder wollen Sie das nur diskutieren?

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Natürlich können wir Ihnen die Daten zur Verfügung stellen. Wir werden Ihnen die in schriftlicher Form schnellstmöglich nachliefern. Ich denke, das ist in den nächsten ein bis zwei Tagen möglich.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Bevor wir in die Diskussion einsteigen, stelle ich für das Protokoll fest, dass nach meiner Sicht auch Herr Professor Matthaei mittlerweile nicht mehr da ist. Es fehlen also drei Personen.

Wir können jetzt in die Diskussion einsteigen. Das IQWiG ist mehrmals angesprochen worden. Mich würde interessieren, Herr Kaiser, wie Ihre Positionierung ist, insbesondere zu dem Thema Startdosis und 2 mg und Ihre Kritik daran, und gleichzeitig zu dem Hinweis auf das Schreiben des BfArM, dass die zulassungskonforme Anwendung gewährleistet ist. Ich würde Sie bitten, dazu Stellung zu nehmen.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich nehme dazu gerne Stellung. Wenn man sich die Fachinformation anschaut, besteht das Problem, dass man das eine oder das andere daraus lesen kann. Insofern ist es eine neue Information, die vom BfArM gekommen ist. Denn die Dosierung, die für 1 mg beschrieben worden ist, ist in der Fachinformation nicht auf die Monotherapie festgelegt worden, sondern sie ist eine Dosierung, die für Glimepirid als solches angegeben wird. Sie steht also nicht nur in der Monotherapie, sondern für Glimepirid.

Jetzt hat das BfArM als zuständige Zulassungsbehörde die Interpretation der Fachinformation dahin gehend vorgenommen, dass es sagt, auch die 2 mg Startdosis, die dort verwendet wurden, entsprachen der Zulassung. Wir haben übrigens in dem Bericht aufgrund der unklaren Formulierung in der Fachinformation ganz bewusst nicht geschrieben, das sei nicht zulassungskonform, sondern: anders als in der Fachinformation empfohlen. Das können Sie als Semantik empfinden; es ist aber keine Semantik.

Was Sie sagen, ist kein formales Argument. Sie haben eben gesagt, das IQWiG hätte das formal gesagt. Es geht hier nicht um formale Dinge, sondern es geht um ganz relevante inhaltliche Dinge. Wenn Sie die BfArM-Stellungnahme weiterlesen, dann finden Sie dort: Welche konkrete Dosis, 1 mg oder 2 mg, bei den individuellen Patienten gewählt wird, wird der behandelnde Arzt zusammen mit dem Patienten entscheiden. – Das ist in Ihrer Studie nicht gemacht worden. Dort wurde zwanghaft jeder Patient unabhängig vom HbA1c-Wert und unabhängig vom daraus resultierenden Hypoglykämierisiko direkt auf 2 mg eingestellt. Wenn Sie in Ihrer Studie vorgesehen hätten, dass man mit 1 mg oder 2 mg, abhängig davon, wie das Risiko von den Ärzten eingeschätzt wird, starten könnte, hätten Sie eine andere inhaltliche Sachlage. Sie haben also ein inhaltliches Problem beim Start.

Gleiches gilt für die Titration. Dass den Patienten, wenn sie von 2 mg nur auf 4 mg titriert werden können, eventuell eine weitere Dosistitration auf 3 mg vorenthalten wird, weil der Arzt das Hypoglykämierisiko beim Sprung von 2 mg auf 4 mg als zu hoch einschätzt, ist ein Problem dieser Studie. Das heißt, Sie haben ein Interpretationsproblem dahin gehend, dass Sie nicht wissen, ob Sie überhaupt eine Nichtunterlegenheit Ihrer Therapie nachweisen können. Sie haben nämlich die Möglichkeiten der Sulfonylharnstofftherapie hier gar nicht vollständig ausgeschöpft. Noch einmal daran denkend, was eben im Zusammenhang mit den Sulfonylharnstoffen diskutiert worden ist, wäre ich sehr verwundert, wenn eine der hier vertretenen Fachgesellschaften sagen würde: Es ist in Ordnung, dass man bei jedem Patienten zwingend mit 2 mg startet und bei jedem Patienten, wenn man titriert, auf 4 mg geht. So kritisch, wie die Sulfonylharnstoffe eben diskutiert worden sind, würde ich erwarten, dass die Fachgesellschaften – DDG, die AkdÄ nehme ich als Fachgesellschaft mit hinein, die DEGAM – sagen würden: Eigentlich würde man mit den Sulfonylharnstoffen individuell ein wenig vorsichtiger umgehen und nicht zwingend einen doppelten Titrationschritt machen, sondern einen einfachen Titrationschritt zumindest ermöglichen. Vielleicht können – nur als Anregung – die Fachexperten etwas dazu sagen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich greife das auf. Bevor jemand von Novartis antwortet, würde ich gern Herrn Professor Müller-Wieland fragen, wie er das sieht.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Selbstverständlich kann ich Ihrer Argumentation folgen, auch die wissenschaftliche Fachgesellschaft, Ihnen und natürlich auch dem Studiendesign. Ich glaube, wir sind einfach an dem Thema: Ist es so, dass das Studiendesign zu 100 Prozent das widerspiegeln soll, was in der klinischen Praxis der eine so und der andere so macht, oder ist es so, dass die Fragestellung ist, ob diese Therapie hypoglykämiesicherer ist als eine mit Sulfonylharnstoff? Dieses Studiendesign zeigt durchaus eine Evidenz, die wiederum in der Gesamtbeurteilung zu berücksichtigen ist. Selbstverständlich wird der eine oder andere mit 1 mg einsteigen, mit 3 mg einsteigen, die Dosierungen vielleicht etwas anders machen. Aber wie Sie schon festgestellt haben, ist das dem behandelnden Arzt relativ frei überlassen. Ich glaube, das ist die falsche Fragestellung. Die Fragestellung ist nicht, das praktische Geben zu verifizieren, die Fragestellung ist hier: Ist die Therapie hypoglykämiesicher? Und: Sollte die Evidenz, die durch diese Studie gegeben worden ist, in der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden? Das ist die Frage. Das, denken wir, sollte man tun.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wille oder Herr Professor Niebling, wollen Sie sich dazu äußern?

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich würde aus Sicht der AkdÄ ganz ähnlich einschätzen, wie von Herrn Kaiser vom IQWiG dargestellt, dass die individuellen Therapiemöglichkeiten von der Sulfonylharnstofftherapie nicht optimal ausgenutzt worden sind. Dass in allen Studien, die wir besprechen, eine normnahe Blutzuckereinstellung als Prinzip für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden, angestrebt wird, ist – ich wiederhole das – nach derzeitigem Stand, nach den Leitlinien ein Verfahren, das für die allgemeine Versorgung der Patienten nicht mehr adäquat ist. Im Grunde kranken alle Studien daran. Es ist halt gemacht worden, vielleicht auch aus verständlichen Gründen; denn die Konzeptionierung der Studien ist schon länger her. Die Erkenntnis, dass es heute nicht mehr so gemacht werden sollte, ist vielleicht nicht ganz so alt.

Das IQWiG hat für die Bewertung auch beim Sitagliptin immer den schönen Satz gebracht: Ein Zusatznutzen – gering, erheblich, wie auch immer – ist für die Situation nachweisbar – bei Sitagliptin –, wenn man eine normnahe Blutzuckereinstellung anstrebt. Wenn das nicht der Fall ist, so wie es heute eigentlich üblich ist, zumindest nicht für alle Patienten und nicht systematisch, dann ist ein Zusatznutzen nicht erkennbar.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. Herr Dworak, ich möchte zunächst die Vertreter der Fachgesellschaften ansprechen, zuerst Herrn Professor Schnell.

**Herr Prof. Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes):** Ich vertrete heute auch den Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, die auch eine Stellungnahme eingereicht haben und heute nicht vor Ort sein können.

Ich möchte zur Thematik Sulfonylharnstoffe vorausschicken – das gilt auch für die Diskussion, die wir zu dem vorherigen Präparat bereits angeschnitten haben –: Wir haben bis heute keine Nutzenbewertung für irgendeinen Sulfonylharnstoff vorliegen. Wir gehen immer davon aus, als wüssten wir hier: Wie sollten wir optimal starten, wie sollten wir optimal titrieren, wie sollten wir hier vorgehen? Wir haben dazu keine Datenlage. Wir beziehen uns auf die Fachinformation. Wir haben das Schreiben vom BfArM. Ich kann auch anmerken, dass die FDA beispielsweise als initiale Dosierung „1 mg oder 2 mg“ empfiehlt; hier geht man mit einer Dosierungsempfehlung konkret vor. Meines Erachtens ist das aber für das Ergebnis der Studie, über die wir gerade sprechen, gar nicht so relevant gewesen. Wir sehen, dass auch die Patienten, die initial hohe HbA1c-Werte hatten, die schlecht eingestellt gewesen waren, genau die gleiche Hypoglykämierate aufwiesen wie die, die initial niedriger oder normnäher eingestellt gewesen sind. Die Hypoglykämieproblematik zieht sich durch alle Gruppen von Diabetikern, unabhängig von der Höhe des HbA1c-Wertes. – Das auch mit Blick auf Ihren Kommentar, Professor Wille.

Wir sehen auch aus vielen anderen Untersuchungen, dass der HbA1c-Wert mit Blick auf das Hypoglykämierisiko keine Rolle spielt. Daher bitte ich, die Ergebnisse in der Gesamtschau zu sehen. Auch hier haben wir eine Substanz, die per se keine Unterzuckerungen hervorrufen kann. Wir sollten uns nicht auf rein akademische Diskussionen verlassen, sondern wirklich die Klinik berücksichtigen; denn das ist, denke ich, das, was letztlich die Aussage bringt. Hier ist die Dosierung so gewählt worden. Wäre sie anders gewählt und die Titration anders erfolgt, hätte man möglicherweise ebenso Kritikpunkte anbringen können. Deshalb ist es in unseren Augen ein formales Kriterium, das zum Ausschluss bzw. zur Nichtberücksichtigung dieser Studienergebnisse geführt hat.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Schnell. – Herr Dr. Defér.

**Herr Dr. Defér (Arzt für Allgemeinmedizin):** Ich spreche als Kassenarzt, für keine Vereinigung. Ich bin Allgemeinmediziner, habe eine große Kassenarztpraxis. Ich bin sehr dankbar, dass ich hier sein kann. Es ist für mich als Arzt interessant, dass hier der Patientennutzen so wenig im Gespräch ist. Ganz wichtig aus meiner Sicht: Wir sprechen hier über möglichen Zusatznutzen, nicht über die Zulassung von Präparaten. Diese Präparate sind alle zugelassen. Für mich als Kassenarzt ist entscheidend: Welchen Nutzen hat das Präparat für den Patienten? Da ist bei den DPP-4-Hemmern ein ganz wichtiger Nutzen, dass ich das Vildagliptin bei der moderaten und auch bei der schweren Niereninsuffizienz einsetzen kann. Die Niereninsuffizienz ist eines der Hauptprobleme in der Altersmedizin. Dass wir uns in

Deutschland mit Altersmedizin beschäftigen müssen, sollte allen klar sein. Die Prävalenz der Niereninsuffizienz bei über 70-jährigen Patienten liegt bei 40 bis 45 Prozent. Diabetes ist eine Haupterkrankung für die Niereninsuffizienz. Sulfonylharnstoff, insbesondere Glibenclamid, ist bei einer glomerulären Filtrationsrate < 30 Prozent überhaupt nicht mehr zugelassen, es ist kontraindiziert. In diesem Fall kann ich aber Vildagliptin einsetzen. Die EMA hat dazu grünes Licht gegeben, hat sich dazu geäußert, dass sie kein Risiko sieht, Vildagliptin bei schwerer Niereninsuffizienz einzusetzen.

Die Punkte Gewichtsneutralität und das nicht bestehende Hypoglykämierisiko sind ganz klare Zusatznutzen der gesamten Gruppe. Ich habe in meiner Tätigkeit seit 1987 als Arzt zunächst an der Universitätsklinik in Dresden und später in der Praxis sehr häufig Patienten gehabt, die unter Glibenclamid mit vorsichtiger Dosierung solche protrahierten Hypoglykämien hatten. Das ist eine ganz andere Hypoglykämie als unter Insulin. Wenn ich jetzt ein Präparat in der Medizin habe, diese Dinge zu vermeiden, dann ist das für mich ein außerordentlich großer Zusatznutzen. Da muss ich an Professor Matthaei erinnern, der hier gesagt hat: Wir haben Patienten, da funktioniert das, denen geht es gut, die werden ordentlich therapiert, die haben keine Hypoglykämien, wir müssen nicht ständig den Blutzucker messen. Das sind doch alles ganz wunderbare Dinge. – Da verstehe ich allerdings auch die Patientenvertreterin nicht, wenn sie hier sagt: Das Risiko für eine Pankreaserkrankung ist ja nicht vom Tisch, und das können wir nicht kleinreden. – Bei keinem Präparat wissen wir, welche Risiken und Probleme in späteren Jahren auftreten. Dann können wir überhaupt keine Medizin mehr machen. Das müssen wir sehen. Wenn wir jetzt dieses Spektrum der Diabetestherapie auf Sulfonylharnstoffe und Metformin einkürzen, wo wir zwischenzeitlich mit Laktatdosen eine Kontraindikation für eine generelle Anwendung haben, dann sehe ich für die Patienten, die ich vertreten muss, für die ich jeden Tag an der Front stehe, ziemlich schwarz. – Vielen Dank, dass Sie mich angehört haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Defér, herzlichen Dank. Ich widerspreche Ihnen aber ganz formell, wenn Sie sagen, es geht hier nicht um den Nutzen für Patienten. Es geht ausschließlich darum. Sie haben selbst das Wort Zusatznutzen in den Mund genommen. In dem Wort Zusatznutzen steckt auch der Nutzen. Wenn die Patientenvertretung sich um die Dinge kümmert, insbesondere um die Frage: Sind mit einem Präparat Gefahren verbunden, sind damit Nachteile und Risiken verbunden?, ist es – neben vielen anderen – die ureigenste Aufgabe insbesondere der Patientenvertretung, sich darum zu kümmern. Ich widerspreche Ihnen ausdrücklich, wenn Sie sagen, es geht hier nicht um den Nutzen. Es geht hier *nur* darum. – Trotzdem danke für die Stellungnahme.

Herr Dworak, ich gehe davon aus, Sie wollen sich jetzt zum Thema äußern. Ich habe ganz bewusst erst die Fachgesellschaften zu Wort kommen lassen.

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Vielen Dank. – Ich würde das gern zusammenfassen und in Bezug auf die Punkte von Herrn Kaiser vielleicht ein paar Informationen von unserer Seite geben.

Wir haben gehört, dass sowohl die Fachinformation als auch das BfArM als Zulassungsbehörde keine Einwände sowohl gegen die 1 mg als auch gegen die 2 mg für die Startdosierung haben. Ich glaube, es ist wichtig, dass wir schauen: Welche Patienten haben wir behandelt? Wir hatten in der Studie Patienten mit keinem hohen Risikoprofil. Es war ganz wesentlich, bezüglich des Einsatzes des Glimperid festzuhalten, dass die Prüfärzte das Hy-



poglykämierisiko in Betracht ziehen mussten, dass sehr vorsichtig titriert wurde bei einem mittleren Blutzucker von 149 mg/dl Nüchternplasmaglukose, was sehr konservativ ist, und dass andere Zulassungsbehörden eine Dosierung von 1 mg bis 2 mg sogar empfehlen.

Ich glaube aber, wichtig ist noch, zu erwähnen, dass die Zusatzanalysen, die wir in der Stellungnahme und auch im Dossier eingereicht haben, zeigen, dass die Hypoglykämien in keinem Zusammenhang mit der jeweiligen Titration stehen. Wir haben im Schnitt 58 Tage zwischen der Titration und dem Auftreten einer Hypoglykämie.

Zum Zweiten haben wir uns Patienten angesehen, die konstant auf einer stabilen Dosis durchlaufen. Hier haben wir auch zu 95 Prozent mehr Hypoglykämien unter Glimepirid als unter Vildagliptin. Bei Patienten, die mit Titration stabil waren, gab es den gleichen Effekt: viel mehr Hypoglykämien unter dem Glimepirid als unter dem Vildagliptin.

Schauen wir uns jetzt an: Wie sieht es im Versorgungsalltag aus? Wir haben uns aktuelle IMS-Daten angeschaut. Wir haben gesehen, dass von den Patienten, die mit Metformin ausreichend therapiert sind und einen Sulfonylharnstoff bekommen, 48 Prozent eine Dosierung von 1 mg bis maximal 2 mg bekommen und über 50 Prozent, genau 53 Prozent, eine Dosierung von 2 mg oder mehr als Startdosierung. Das heißt, die Studie spiegelt zum Teil einen großen Patientenanteil des Real Life, der alltäglichen Bevölkerung wider.

Zum anderen möchte ich Daten aus einer großen Observationsstudie mit über 45.000 Patienten erwähnen, die wir vor kurzem publiziert haben. Auch bei dieser Studie ist es so, dass die Patienten bezüglich der Endpunkte Hypoglykämien, Körpergewicht und unerwünschte Ereignisse im direkten Vergleich gegen Sulfonylharnstoffe signifikante Vorteile haben.

Zusammenfassend: Wir sind fest der Meinung, dass die Studie, die wir eingereicht haben, und alle anderen Studien, die wir im Dossier eingereicht haben, einen signifikanten Vorteil bezüglich der Hypoglykämien zeigen, unabhängig von der Titration und unabhängig vom HbA1c-Wert.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Bevor ich Frau Bickel das Wort erteile, Herr Kress, an Sie der Hinweis: Es gibt auch andere Themen, die Sie in der schriftlichen Stellungnahme angesprochen haben: das Thema Design der Insulin-Studien, Kritik des IQWiG daran oder Fixkombination Vildagliptin/Metformin. Ich spreche es nur an – Herr Lang hat im letzten Kapitel dieses Thema teilweise angesprochen –, damit nicht irgendetwas untergeht. Wenn Sie Bedarf haben, sich dazu zu äußern, können Sie später darauf zurückkommen. Das ist von mir aus als Erinnerung gedacht, damit kein Thema in dieser größeren Anhörung untergeht. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Mich interessiert hier wie bei den Studien mit Sitagliptin, wie die durchschnittliche Glimepiriddosierung in Ihrer Studie war.

Die zweite Frage ist: Sie hatten eben schon ausgeführt, der Arzt dürfte auftitrieren, wenn der Wert für Nüchternblutglukose über 100 mg/dl war. Das ist schon ein Unterschied zu 110 mg/dl, die sonst in den Studien von Linagliptin usw. waren. Was gab es darüber hinaus für Kriterien für den Arzt, wann er hochdosieren durfte? Das hat der Hersteller von Sitagliptin umfangreich ausgeführt. Es würde mich auch noch interessieren, was für Kriterien das waren.

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Ich will die Frage gern beantworten. Das sind auf jeden Fall sehr wichtige Punkte, die Sie da ansprechen. Welche Kriterien haben wir für die Dosierung festgelegt? Es war so, dass wir dem Arzt freigelassen haben, wann er titrieren soll und wann nicht, basierend auf seiner individuellen Einschätzung des einzelnen Patienten. In dem Protokoll wurden Richtwerte vorgegeben und Empfehlungen gegeben, aber die finale Entscheidung, wann titriert werden sollte, lag beim Prüfarzt.

Zum anderen wurde im Protokoll fest definiert – das wurde auch vom BfArM erwähnt –, dass eine Titration nur dann vorgenommen werden sollte, wenn kein Risiko für eine Hypoglykämie bestand. Wir haben gesehen, dass die Werte, die wir als Richtwerte angegeben haben – Sie nannten die 110 mg/dl; bei Nüchternplasmoglukose sind es 112 mg/dl –, Werte waren, die innerhalb der mittleren Spannweite der Leitlinien liegen. In den aktuellen Leitlinien – ich denke einmal an die NVL, die Konsultationsfassung, die vor kurzem verfügbar war und bald wieder verfügbar sein wird – haben wir einen Spannbereich von 100 mg/dl bis 125 mg/dl. Da ist der Wert von 112 mg/dl Nüchternplasmaglukose oder auch der Blutglukosewert, den wir angegeben haben, genau im mittleren Bereich.

Was aber tatsächlich in der Studie passiert ist – ich glaube, das ist das Entscheidende –, ist, dass die Ärzte sehr vorsichtig titriert haben, den Patienten nicht willkürlich einer Hypoglykämie aussetzen wollten und wir im Schnitt Werte von 149 mg/dl hatten. Das heißt, es wurde sehr wohl von den Ärzten in Betracht gezogen, ob die Patienten ein Hypoglykämierisiko haben oder nicht. Man ist sehr vorsichtig damit umgegangen und hat die Patienten sehr vorsichtig dementsprechend eingestellt. Ich glaube, es ist das Entscheidende, dass wir hier festhalten können: Man hat die Patienten nicht willkürlich den Hypoglykämien ausgesetzt.

Zu dem ersten Punkt, den Sie genannt haben – um das abzuschließen –: Über die zwei Jahre lag die durchschnittliche Dosierung bei ungefähr 4 mg. Das war über den zeitlichen Verlauf konstant. Ganz am Ende waren es bei einigen Patienten 4,5 mg. Das waren so die Durchschnittswerte. – Hat das Ihre Frage adressiert?

(Frau Bickel: Ja!)

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

**Herr Dr. Kaiser:** Zur Wiederholung. Zu dem, was ich am Anfang zu dem Titrationsschritt 2 mg auf 4 mg gesagt habe: Sie sagen, dass 149 mg/dl ein Anzeichen für eine vorsichtige Titration ist. Genauso wahrscheinlich ist, dass Ihr Studiendesign verhindert hat, dass man Titrationsschritte vorgenommen hat, die in der Realität vorgenommen worden wären, nämlich von 2 mg auf 3 mg. Daraus resultiert der höhere Nüchternplasmoglukosewert, den Sie im Mittel haben, auch im Vergleich zu anderen Studien.

Ich würde Herrn Müller-Wieland ganz entscheidend widersprechen. Hier geht es nicht um konzeptionelle Überlegungen bei dieser Bewertung, ob etwas hypoglykämiesicher ist oder nicht, sondern wir wollen natürlich wissen – sowohl wir als IQWiG, aber ich denke, auch der Gemeinsame Bundesausschuss –, ob es einen Nutzen in der konkreten Anwendung für den Patienten gibt. Da macht man keine künstlichen Situationen, die man in der Realität so gar nicht machen würde. Man würde doch den Ärzten nicht vorschreiben: Du hast ab sofort nur noch Pillen mit 2 mg, 4 mg oder 6 mg; etwas anderes kannst du nicht nehmen. Das würde man nicht machen. Das heißt nicht, dass es für einzelne Patienten die richtigen Titrationsschritte sind, völlig richtig. Aber das haben Sie in Ihrer Studie nicht gemacht. Sie haben es

über alle Patienten drübergerlegt, komplett, mit niedrigem HbA1c-Ausgangswert, mit hohem HbA1c-Ausgangswert.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, was heißt „drübergerlegt“?

**Herr Dr. Kaiser:** „Drübergerlegt“ heißt, es musste für alle Patienten diese Titration gewählt werden und keine andere. Der Arzt konnte dann entscheiden, ob er von 2 mg auf 4 mg geht. Er konnte aber nicht entscheiden, ob er mit 1 mg startet oder ob er von 2 mg auf 3 mg geht. Das war in Ihrer Studie nicht möglich. Das hat mit der Realität nichts zu tun.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Wille, Sie nicken. Wie sehen Sie das?

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich möchte nur beipflichten; das war mein Nicken. Es ist schon wiederholt gesagt worden. Ich habe vorhin die Position der AkdÄ dargestellt, dass wir die Sichtweise des IQWiG in diesem Punkt voll nachvollziehen können.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Es geht nicht darum, ob ich die Sichtweise des IQWiG nachvollziehen kann. Es geht darum, ob das IQWiG im Moment – deswegen möchte ich deutlich widersprechen – definiert, was die Versorgungsrealität ist. Die etwas individuelle Auslegung der Nationalen Versorgungs-Leitlinie vonseiten des Herrn Wille sollten wir nicht neu diskutieren – das haben wir im ersten Teil schon gemacht –: Was ist ein gut eingestellter Patient, was ist ein schlecht eingestellter Patient? Die Frage beim Zusatznutzen ist, ob das Therapiekonzept, wenn man Hypoglykämie als eine klinisch relevante Nebenwirkung nimmt, weniger Hypoglykämien macht. Insofern sollte man sich die Daten sehr genau anschauen. Ein wichtiger Beitrag ist die HbA1c-adjustierte Bewertung. Wenn die HbA1c-adjustierte Bewertung ebenfalls zeigt, dass die Therapie – davon geht man vom pharmakologischen Prinzip her auch aus – hypoglykämiesicher ist, dann ist es zumindest ein deutlich günstiger Effekt beim Nebenwirkungsprofil. Das ist in aller Regel, zumindest im Methodenpapier, als ein geringer Zusatznutzen zu bewerten, und das ist die Einstellung der DDG.

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

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Ich möchte dazu ergänzend ausführen. Herr Kaiser hat erwähnt, dass das, was wir in dieser Studie gemacht haben, nicht den Versorgungsalltag abbildet. Ich hatte kurz davon gesprochen, dass wir anhand der IMS-Daten schon sagen können, dass über 50 Prozent der Patienten mit dieser Dosierung starten. Über 50 Prozent der Patienten starten mit einer Dosierung 2 mg oder mehr. Das heißt schon, dass wir Patienten haben, für die das im Versorgungsalltag durchaus eine adäquate Dosierung sein kann.

Zum anderen ist wichtig, festzuhalten, dass wir, auch wenn wir in dieser Studie Patienten hatten, die überhaupt nicht titriert wurden, trotzdem einen signifikanten Unterschied bei den Hypoglykämien gesehen haben. Man kann sich natürlich streiten, wie es gerade von Herrn Professor Müller-Wieland gesagt wurde: Ist diese Anfangsdosierung korrekt, oder ist sie nicht korrekt? Wie kann ein Patient in einer Studie titriert werden? Da gibt es sicherlich viele Ausführungen. Es gibt für jegliche Ausführung Pros und Kontras. Hier ist wichtig, festzustellen: Haben wir hier einen fairen Vergleich, und können wir anhand des dargestellten Studiendesigns einen Rückschluss darauf ziehen, ob die Hypoglykämien und unerwünschten

Ereignisse wirklich an der Titration lagen, oder ist es ein wirkstoffspezifischer Effekt, den wir haben? Wir haben zig Analysen eingereicht, die zeigen, dass es sich hier um einen wirkstoffspezifischen Effekt handelt. Ich glaube, das ist wichtig, festgehalten zu werden. Wie gesagt, Patienten, die nicht hochdosiert wurden, hatten mehr Hypoglykämien. Patienten, die im Studienverlauf konstant waren, hatten signifikant mehr Hypoglykämien unter Glimepirid.

Um auf die Sicherheit der Patienten zurückzukommen: Der Prüfarzt konnte jederzeit die Patienten heruntertitrieren, wenn das Risiko einer Hypoglykämie bestand. Das haben nur sehr wenige Ärzte mit den Patienten gemacht. Das muss man, glaube ich, festhalten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Eichele, Sie wollen sich dazu melden?

**Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma):** Ich möchte die Ausführungen von Herrn Dworak ergänzen. Es geht sehr stark um die Titrationsphase: Wie wurde titriert? Herr Dworak hat die Analysen schon angedeutet. Wir haben Analysen gefahren, die die Titrationsphase komplett ausblenden, das heißt, zum einen nur das zweite Studienjahr betrachten oder den Zeitraum ab 16 Wochen. Ab diesem Zeitraum finden kaum noch Titrationsen statt. Das heißt, hier kann man davon ausgehen, dass keinerlei Effekte, ob 2 mg oder in welcher Art titriert wurde, noch einen Einfluss haben. Auch für diese Studienphasen haben wir den signifikanten Vorteil hinsichtlich der Reduktion des Risikos von Hypoglykämien. Die Daten haben wir der Stellungnahme beigefügt. Sie finden sie im Anhang. Ich denke, das bekräftigt den Zusatznutzen, den wir für Vildagliptin hinsichtlich des Schutzes vor Hypoglykämien haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Dr. Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich will von der Titration wegkommen, aber bei der gleichen Studie bleiben. Im Endeffekt war es so, dass in beiden Gruppen, insbesondere unter dem Glimepirid, etwa 40 Prozent der Patienten einen mittleren HbA1c-Wert unter 7 hatten. Das ist als generelles Therapieziel – ich kann es nur wiederholen – nicht mehr entsprechend den europäischen Leitlinien und den Nationalen Versorgungs-Leitlinien in Deutschland und auch nicht den amerikanischen Leitlinien. Von daher ist Glimepirid für ein Therapieziel – normnahe Blutzuckereinstellung – eingesetzt worden, das nicht mehr adäquat ist. Ich kann es nur wiederholen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das nehme ich zur Kenntnis. Wenn ich es richtig in Erinnerung habe, ist das ein Thema, das den Ausschuss schon mehrfach beschäftigt hat: welche Bedeutung diesen Werten zukommt. – Herr Dworak, haben Sie sich zu diesem Thema gemeldet?

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Genau, zu diesem Thema wollte ich ganz kurz etwas sagen. Wir haben es in der Stellungnahme bezüglich der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7 ganz klar ausgeführt. Hier war es so, dass wir es nicht als korrekt einschätzen. Dass Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7,0, was eben kritisiert wurde, nicht therapiert werden sollen, sehen wir anders. Die Konsultationsfassung der NVL nennt sowohl einen Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 als Therapiezielbereich. Ich glaube, es ist wichtig, hier auch die internationalen Empfehlungen heranzuziehen. Der ADA und der EASD unterstützen diese Position und empfehlen zum Teil noch niedrigere HbA1c-Zielwerte. Zum Beispiel werden für Patienten ohne signifikantes kardiovaskuläres Risiko Werte von 6,0 bis 6,5 empfohlen, wenn die Therapie mit keiner Hypoglykämie verbunden ist. Das ist zum Beispiel aus dem Positionspapier

der ADA/EASD-Fachgesellschaften. Der Wert von 7,0, den wir in der Studie als Cutoff nehmen, den Sie gerade erwähnt haben, liegt damit genau in der Mitte des empfohlenen Zielkorridors. Ich glaube, es ist auch wichtig, zu erwähnen, dass wir diesen Punkt schon in dem IQWiG-Bericht hatten. Wir sind davon überzeugt, dass das ein Punkt ist, der in der Studie adäquat beachtet wurde. Wir haben uns dennoch dazu entschlossen, hier Analysen einzureichen – die sind auch in der Stellungnahme –, Patienten nur anzuschauen, die einen HbA1c-Wert  $\geq 7,0$  haben. Das heißt, auch Patienten mit einem HbA1c-Wert 7,0 oder größer haben hier wieder die signifikanten Unterschiede in den Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen und dem Körpergewicht zugunsten von Vildagliptin. Hier haben wir auch die statistische Signifikanz für die Gruppe der Patienten über 7,0.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Faber, kurz und unmittelbar dazu.

**Frau Dr. Faber:** Sie sagten, Sie haben bei Sulfonylharnstoffen den HbA1c-Wert unter 7 angestrebt. Meine Frage ist: Welchen HbA1c-Wert haben Sie mit Vildagliptin angestrebt?

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Was Sie sagen, kann ich gern beantworten. Es ist aber nicht so, dass wir in der Studie mit den Sulfonylharnstoffen einen HbA1c-Wert von unter 7 angestrebt haben. Wir haben gerade über die Einschlusskriterien geredet. Es war so, dass wir Patienten hatten, die mit einem HbA1c-Wert im Bereich von 6,5 aufwärts eingeschlossen werden konnten. Wir haben aber sowohl für die Gruppe der mit Vildagliptin Behandelten als auch der mit Glimperid Behandelten keinen HbA1c-Zielwert vorgegeben. Es war nur so, dass auch anhand der Zulassung die beiden Medikamente unterschiedlich verabreicht werden. Vildagliptin wird in einer Fixdosis gegeben, zweimal pro Tag, und das Glimperid wird, wie wir es der Fachinformation entnehmen können, in Titrationsschritten gegeben, man fängt mit einer niedrigen Dosierung an, titriert dann hoch, orientiert am glykämischen Blutzucker. Hier hatten wir den Richtwert, der vorgegeben war. Das heißt, wir haben beide Medikationen innerhalb der jeweiligen Fachinformation eingesetzt und nicht unterschiedlich in Bezug auf HbA1c-Werte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Faber, ausreichend beantwortet? – Okay. Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch einen Punkt, den Sie in Ihrer Stellungnahme angesprochen haben; ich weiß aber nicht, ob Sie darauf jetzt eingehen wollten. Es ging um die Doppelerfassung von Hypoglykämie als Wirksamkeits- und als Sicherheitsendpunkt. Wollten Sie sich dazu noch äußern? Sie hatten Kritik geübt und gesagt, dass zurzeit der Intention-to-Treat-Ansatz stören würde, wenn ich das richtig in Erinnerung habe. Vielleicht könnten Sie sich dazu äußern, wo Sie den Zusammenhang sehen. Dem konnte ich inhaltlich nicht folgen, weil für mich Intention-to-Treat etwas anderes ist, eher die Frage: Zähle ich Ereignisse da, wo randomisiert wurde?, und nicht die Frage: Erfasse ich sie doppelt als Sicherheits- und als Wirksamkeitsendpunkte? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

**Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma):** Danke für die Frage. Es ist richtig, es ging hier um die Doppelzählung von Events, die kritisiert wurde. Wir wollten mit diesem Punkt lediglich adressieren, dass die Dokumentation, Erfassung der unerwünschten Ereignisse entsprechend den Vorgaben, wie sie in klinischen Studien erfasst werden müssen, erfasst wurden und deswegen keine Ereignisse ausgeschlossen werden sollten, insofern auch keine hypoglykämischen

Ereignisse ausgeschlossen werden konnten. Das ist hier der Punkt. Es war eventuell etwas irreführend. Es ging nicht um das ITT-Prinzip, sondern um das Prinzip der vollständigen Erfassung der unerwünschten Ereignisse und keine Verzerrung, indem ich hypoglykämische Ereignisse herausrechne. Das ist der Punkt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sie haben das Thema Doppelzählung angesprochen.

**Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma):** Es geht darum, unerwünschte Ereignisse adäquat, wie es gefordert ist, zu erfassen und man nicht verzerren darf, indem man Ereignisse herausrechnet.

**Frau Dr. Müller:** Ganz theoretisch gibt es unter bestimmten Bedingungen schon Möglichkeiten, aber eben nur vorab und geplant, mit Zustimmung. Das wollte ich dazu nur anmerken. Okay, der Punkt hat sich eigentlich erledigt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das glaube ich jetzt auch. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe eine Nachfrage zu den von Ihnen vorgelegten nachträglichen Auswertungen. Das eine ist ein Kommentar zu Ihrer Auswertung der Patienten mit einer konstanten Glimpiriddosis von 2 mg. Das ist ein nicht randomisierter Vergleich, denn Sie haben ein Merkmal, das sich durch den Studienverlauf und die Ergebnisse in der Studie verändert. Das sehen Sie auch an der Aufteilung der Gruppengrößen. Sie haben plötzlich eine Imbalance in den Gruppengrößen zwischen Vildagliptin und Glimpirid. Es ist höchst problematisch, hieraus Schlussfolgerungen zu ziehen.

Der zweite Punkt ist: Mich wundert, dass Sie die HbA1c-Werte in den Zusatzanalysen nicht vorgelegt haben. Es geht gerade darum, die Hypoglykämien unter Berücksichtigung der HbA1c-Werte respektive besser der -verläufe über den Studienverlauf zu beurteilen. Können Sie sagen, warum Sie diese Analysen für diese Gruppen nicht vorgelegt haben? Denn möglicherweise sehen Sie bei unterschiedlichen HbA1c-Raten auch unterschiedliche HbA1c-Verläufe, die wieder ein Erklärungsmuster darstellen können. Denn die adjustierten Analysen, die Sie vorgelegt haben, sind wieder adjustierte Analysen, die nach einem Merkmal adjustieren, das im Studienverlauf entsteht, also höchst problematische Dinge.

**Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma):** Wir hatten die Darstellung in der Stellungnahme auf die aus unserer Sicht patientenrelevanten Endpunkte gewählt. Der HbA1c-Wert gehört nicht dazu. Ich stimme zu, dass man die Hypoglykämie natürlich in Relation zum HbA1c-Wert betrachtet. Das ist korrekt. Das hatten wir hier nicht gemacht. Ich kann gern schauen, dass ich die Daten beigefügt habe. Sie sind auf jeden Fall im Anhang zur Stellungnahme. In der Anlage, in der wir die kompletten Datensätze beigefügt haben, sind sie vorhanden. Ich kann versuchen, ob ich sie auf die Schnelle finde. Sie sind auf jeden Fall dem Paket der Stellungnahme beigefügt, nur in dieser kondensierten Darstellung der Stellungnahme direkt im Text nicht vorhanden, aber wir haben die Daten entsprechend beigefügt.

**Herr Dr. Kaiser:** Eine kurze Nachfrage. Ob es der B-GA wissen möchte, weiß ich nicht, aber aus meiner Sicht ist es jetzt nicht erforderlich, wenn die Informationen vorliegen. Die Frage ist aber: Da reichen nicht die Endwerte, die Werte am Studienende, sondern es geht um die

Verläufe. Haben Sie für alle diese Gruppen auch die HbA1c-Verläufe in Ihrer Anlage vorgelegt?

**Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma):** Es sind auf jeden Fall die Veränderungen gegenüber Baseline vorhanden. Den kompletten Zeitverlauf graphisch dargestellt haben wir für diese Daten nicht. Wir können versuchen, das innerhalb der nächsten Tage nachzureichen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, noch eine Nachfrage? Es wäre natürlich wünschenswert, das zu haben.

**Herr Dr. Kaiser:** Es ist nicht die erste Bewertung von oralen Antidiabetika. Wir hatten dieses Thema eben auch bei Sitagliptin, auch die Verläufe über den Zeitraum bezüglich des Entstehens von Hypoglykämien. Auch das müsste man natürlich gegeneinanderlegen können, also: In welchem Zeitraum entstehen Hypoglykämien? Ist das im Zusammenhang mit Titrationsphasen, ist das im Zusammenhang mit HbA1c-Unterschieden? Und die kann man nur mit einer Darstellung der Hypoglykämien im zeitlichen Verlauf und HbA1c im zeitlichen Verlauf erkennen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dworak.

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Dazu kurz angemerkt: Wir haben einen großen Teil der Punkte, die Sie heute angesprochen haben, im Dossier drin. Es ist so, dass wir den einen Punkt angegeben haben, den Sie adressiert haben: Wann tritt eine Hypoglykämie überhaupt auf? Ich habe gerade erwähnt, dass im Schnitt 58 Tage zwischen einer Titration und dem Auftreten einer Hypoglykämie liegen.

Um auf die HbA1c-Werte zurückzukommen: Es ist so, dass wir uns angeschaut haben, bei welchem HbA1c-Wert im Schnitt – diese Adjustierung, die wir vorgenommen haben – treten Hypoglykämien auf? Wir haben gesehen – das sind die Analysen, die wir nachreichen –, dass es hier keinen Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und den Hypoglykämien gibt. Diese Daten sind ganz wichtig, keine Frage. Wir haben sie zum Teil im Dossier drin, zum Teil in der Stellungnahme. Den Rest, den Sie noch brauchen, reichen wir natürlich nach.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das wäre sehr gut. – Ich habe von mir aus noch eine Frage an die Vertreter der AkdÄ. Ich weiß nicht, wer von Ihnen antworten will. Wir haben eben das Thema Nebenwirkung – sprich: Pankreatitis, Pankreaskarzinom – angesprochen: Gilt bei diesem Wirkstoff Ähnliches, wie wir es eben gehört haben? Herr Lang, ich schaue Sie noch einmal an. Sie sind sehr stark damit beschäftigt worden. Ist das ein Gruppenphänomen, das von der EMA angesprochen wird, oder wie ist das zu bewerten?

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Wir würden das bis zum Beweis des Gegenteils als Gruppenphänomen einschätzen, mit aller Unsicherheit, die man hat. Die Daten sind unterschiedlich extensiv für die einzelnen Substanzen. Aber bis zum Beweis des Gegenteils würden wir das als Gruppeneffekt einschätzen und für die gesamte Gruppe ein entsprechendes Signal sehen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Jedenfalls nicht wirkstoffspezifisch bezogen; das gilt für alles, was da ist.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ja.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für den Hinweis. – Frau Eichele.

**Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma):** Danke, Herr Vöcking. – Ich möchte zu der Frage der Auswertung zu den Patienten mit konstanter 2-mg-Dosierung noch etwas ergänzen. Wir hatten vorhin schon die HbA1c-Adjustierung angesprochen. Wir haben diese Adjustierung auch genau für diese Population vorgenommen, mit 2 mg konstanter Dosierung. Ebenfalls sehen wir hier die Robustheit der Ergebnisse. Das heißt, sowohl ohne Adjustierung habe ich ein Hazard Ratio von 0,04, als auch mit dieser Adjustierung ist das Hazard Ratio bei 0,05. Das heißt, wir haben über diese Analyse auch für diese Population den HbA1c-Effekt ausschließen können. Das möchte ich hier nur noch ergänzen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke, das nehmen wir zu Protokoll. – Jetzt schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Ich habe den schriftlichen Stellungnahmen noch Themen wie Endpunkt Veränderung des Körpergewichts. Wollen Sie solche Themen noch ansprechen, nicht mehr ansprechen? Das ist nur meine Anregung, es soll nichts unterdrückt werden. Gibt es einen Bedarf, über die schriftliche Stellungnahme hinaus noch ein Thema anzusprechen? – Herr Dr. Dworak.

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Wir würden gern das Thema der schweren Hypoglykämien noch einmal ansprechen. Sie wurden nicht anerkannt, vor dem Hintergrund, dass da nicht nach Art der Fremdhilfe differenziert wurde. Das war für uns ein wenig merkwürdig, weil die Differenzierung sowohl in den nationalen als auch internationalen Leitlinien und der klinischen Praxis nicht üblich ist. Wir sehen es als wichtig an, hier noch einmal darauf hinzuweisen, dass alle schweren Hypoglykämien, die wir hier anbringen möchten, durch einen gemessenen Blutzucker bestätigt wurden. Das heißt, wir hatten zwei Faktoren, auf die wir uns beziehen. Zum einen war der Patient nicht mehr fähig, sich selbst zu helfen, also Fremdhilfe wurde benötigt. Zum anderen waren diese Ereignisse mit einem Blutzuckerspiegel dementsprechend belegt. Diese zwei Faktoren sind für uns ausschlaggebend dafür, eine Aussagekraft zu haben, dass es sich hier um schwerwiegende Ereignisse, also schwerwiegende Hypoglykämien handelt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, wollen Sie dazu etwas sagen? – Das lassen wir im Raum stehen, okay. Es geht zu Protokoll. – Frau Eichele.

**Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma):** Zum Punkt Definition oder Kategorisierung der Hypoglykämien noch eine weitere Ergänzung. Wir haben in unserem Dossier ebenfalls Daten zur Kategorie Hypoglykämien höheren Schweregrades. Das ist eine Kategorisierung, wie sie durch das IQWiG im Zusammenhang mit der Linagliptinbewertung aufgemacht wurde. Das umfasst Hypoglykämien, die als SAE, also schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, gewertet wurden, oder Hypoglykämien, die nicht schwerwiegend waren, aber durch Abbruch der Studienmedikation, Änderung der Studienmedikation oder Begleitmedikation gekennzeichnet waren. Diese Daten haben wir sowohl im Dossier als auch in den erweiterten Auswertungen in der Stellungnahme beigefügt. Ich möchte das hier nur ergänzen, weil diese Kategorie der Hypoglykämien in den Anhang der Nutzenbewertung durch das IQWiG keinen Eingang gefunden hatte, obwohl diese Kategorie in einer früheren Bewertung aufgemacht wurde. – Das nur zur Ergänzung. Danke.



**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, wir nehmen es zu Protokoll. – Ich sehe momentan keinen Frage- und Nachfragebedarf mehr, bei den Fachgesellschaften nicht, bei der AkdÄ nicht, bei den anderen pharmazeutischen Herstellern nicht. Gibt es bei Ihnen von der Firma Novartis noch einen Punkt, der anzusprechen wäre? Sonst würde ich allmählich zum Ende kommen. – Herr Dworak.

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Vielleicht noch ganz kurz als letzten Punkt. Ich möchte auf das Körpergewicht nicht ganz im Detail eingehen, weil diese Punkte – –

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sie müssen nichts ansprechen, was ich erwähnt habe. Mein Anliegen ist nur, durchzugehen, wo es einen weiteren Bedarf gibt, und das anzusprechen.

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Diesen Punkt möchte ich bitte noch ganz kurz loswerden; denn ich glaube, es ist wichtig, ihn zu erwähnen. Wir reden beim Körpergewicht immer von Durchschnittswerten. Wir hatten im Anhang A des IQWiG-Berichts einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen Vildagliptin und Glimepirid zugunsten von Vildagliptin. Hier hatten wir einen Wert von 1,5 kg. Jetzt kann man natürlich sagen, 1,5 kg ist nicht relevant. – Das ist der eine Punkt.

Viel wichtiger ist, den anderen Punkt zu erwähnen. Wir hatten auch eine Responderanalyse laufen, um zu zeigen: Wie viele Patienten haben eine signifikante und auch klinisch relevante Körpergewichtsveränderung von 5 Prozent oder mehr? Das ist auch anhand der WHO-Kriterien ein akzeptierter Bereich. Hier haben wir gesehen, dass jeder fünfte Patient in den zwei Jahren unter Glimepirid eine klinisch relevante Gewichtsveränderung von mindestens 5 Prozent hatte. Bei einer Person mit 100 kg Körpergewicht ist das eine Zunahme von 5 kg in zwei Jahren, und das bei jedem fünften Patienten. Unter Vildagliptin war es nur jeder zwölfte Patient. Hier gibt es auch einen signifikanten Unterschied. Ich glaube, es ist aus Sicht der Patienten wichtig, zu erwähnen, dass für einen großen Teil der Patienten in Bezug auf den Endpunkt Körpergewicht signifikante Vorteile zugunsten des Vildagliptin vorliegen. – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Dann danke ich. – Ich glaube, wir können zum Schluss des zweiten Teils der Anhörung kommen. Ich stelle anheim: Wollen Sie sich noch einmal äußern, Herr Kress? Ein abschließendes Votum? Ich werde nicht Stellung nehmen – ich habe es eben schon gesagt –, nicht nach dem zweiten und auch nicht nach dem dritten Teil; das bleibt den Beratungen vorbehalten. – Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Danke. – Ich denke, es ist wichtig, festzuhalten, dass aus unserer Sicht die Verwendung von Glimepirid in unserer Zulassungsstudie der gültigen Fachinformation der Vergleichstherapie entspricht und dies vom BfArM auch so bestätigt wurde und dass wir der Auffassung sind, dass die Studie, so wie sie uns vorliegt, aussagekräftig in Bezug auf die Vorteile von Vildagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid in Kombination mit Metformin ist. Insbesondere wenn man durch statistische Berechnungen die Titrationsphase herausrechnet, zeigen sich nach wie vor Vorteile bei der Hypoglykämie bei Vildagliptin.

Als letzten Punkt: Diese Daten sind aus unserer Sicht auf die Fixkombination übertragbar, vor allen Dingen wenn man die Daten betrachtet, die man auf die 1.700-mg-Metformindosis beschränkt, die der Zulassung der Fixkombination entsprechen. – Danke.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. Dann will ich diesen Anhörungsteil schließen. Ich bedanke mich ganz herzlich für die angesprochenen Aspekte. Ich glaube, auch dieser Teil der Anhörung hat gezeigt, wie wichtig es ist, nach einem schriftlichen Stellungnahmeverfahren die einzelnen Aspekte, die von besonderer Bedeutung sind, noch einmal anzusprechen. Ich glaube, ich kann Ihnen zusichern, dass das, was verschiedentlich genannt worden ist, sowohl beim ersten Anhörungsteil wie auch beim zweiten – ich gehe davon aus, auch im dritten –, bei verschiedenen Betrachtern, Beurteilern, die hinterher an der Entscheidung mitwirken, auf Interesse gestoßen ist. Von mir aus ganz herzlichen Dank! Ich bedanke mich für den zweiten Teil und würde dann diesen Teil schließen.

Ich bitte um Verständnis, wenn wir jetzt wieder eine 10-minütige Pause machen. Ein Großteil der hier Anwesenden sitzt seit 8 Uhr an einem Stück hier. Um die Aufmerksamkeit wieder zu schärfen und damit Sie, Herr Runge, unsere volle Konzentration haben, machen wir 10 Minuten Pause. – Danke.

(Kurze Unterbrechung)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wir kommen zum dritten Teil der Anhörung:

### **Saxagliptin**

Ich will ausdrücklich diejenigen noch einmal begrüßen, die lange ausharren mussten, bis sie zu Wort kommen. Ich begrüße Frau Dr. Pahor, Herrn Dr. Runge und Frau Wilkens von AstraZeneca sowie Herrn Pfeil und Frau Dr. Palm von Bristol-Myers Squibb. Habe ich jemanden vergessen? – Nein.

Ich rege an, dass Sie wieder mit einem Grundsatzstatement beginnen. Ich greife jetzt nicht einzelne Punkte aus den schriftlichen Stellungnahmen heraus. Es hat wieder zahlreiche Stellungnahmen schriftlicher Art gegeben, angefangen von Ihnen selbst, der AkdÄ, der AG Pharmakoepidemiologie, Boehringer, Diabetes Gesellschaft, Forschergruppe Diabetes, Lilly Deutschland, MSD Sharp & Dohme, Novartis und dem vfa.

Ich gebe zuerst AstraZeneca das Wort.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Dr. Vöcking. – Wir haben keine Pläne, die Anhörung heute zu filibustern, auch wir wollen nach Hause und werden uns entsprechend kurzhalten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe Zeit. Meine Geduld ist unendlich.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Sie ist mit zehn Stunden heute sicher schon ausreichend getestet.

Eine umfangreiche schriftliche Stellungnahme liegt Ihnen vor. Die Stellungnahmeverfahren haben laut Verfahrensordnung immer zum Ziel, zweierlei Aspekte zu beleuchten, zum einen die Erkenntnisse zu diskutieren, die sich zeitlich nach Einreichen des Dossiers ergeben haben, und zum anderen die konkrete Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie. Zu den Erkenntnissen, die zeitlich nach Einreichen des Dossiers vorliegen, vielleicht zwei Punkte, die für diesen Kreis sicher relevant sind. Den einen haben wir heute schon gestreift, den Review der EMA zu den GLP-1-basierten Diabetestherapien. Ich sage an dieser Stelle, es ist ein iterativer Prozess der Nutzen-Risiko-Abwägung der Zulassungsbehörden. Das ist sicher keine Absolution einer ganzen Klasse. Wir werden weiterhin die Fälle verfolgen, die sich ergeben sollten oder ergeben haben. Ich werde es an dieser Stelle dabei belassen und diesen Teil hier nicht weiter vortragen, weil das heute schon diskutiert wurde.

Der zweite Punkt, der eben auch schon kurz anklang und der auch im Beschluss zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin eine Rolle spielte, ist die in Kürze erfolgende Veröffentlichung der Ergebnisse der Endpunktstudie mit dem Akronym SAVOR.

Bevor wir diese beiden Punkte, also EMA-Review und die SAVOR-Studie, kurz andiskutieren, möchte ich anhand der einzelnen Anwendungsgebiete, auch mit Blick auf die Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie, Stellung nehmen. Im Segment Add-on Metformin gab es ja laut Beschluss vom 02.05. einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Fixkombination. Im Beschluss wurden nicht zuletzt aufgrund der zeitlichen Darstellung der Hypoglykämien, die heute streckenweise auch diskutiert wurden, und der Vermeidung einer relevanten Körpergewichtszunahme im Vergleich zu den SU diese Aspekte gewürdigt und führen unter anderem zu einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die zwei vorgelegten Studien für die Bewertung von Saxagliptin als Monosubstanz, um die es heute geht, in der Indikation Add-on Metformin sind identisch mit dieser Fixkombination.

Insofern gehen wir zunächst einmal davon aus, dass der G-BA im Sinne einer einheitlichen Bewertungspraxis auf Basis der gleichen Studien im gleichen Anwendungsgebiet zum gleichen Ergebnis hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens kommen wird, und der liegt eben in der relevanten und beschriebenen Vermeidung von Nebenwirkungen, hier insbesondere Hypoglykämien und Körpergewichtszunahme. Vielleicht nur am Rande – dies ist unsererseits in den schriftlichen Stellungnahmen diskutiert –: Wir sind anders als das IQWiG und wie es Herr Kaiser eben ausgeführt hat, schon der Meinung, dass wir Studien haben, die vergleichsweise ähnlich sind. Die Unterschiede zwischen Saxagliptin und Sitagliptin auch in den Studiendesigns sprechen unserer Ansicht nach nicht für einen Ausschluss der Saxagliptinstudien. An dieser Stelle nur die kurze Nebenbemerkung, dass die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin versus Sitagliptin laut Fachinformation gegeben ist. Dazu gibt es auch eine explizite Studie.

Auf der einen Seite geht es um die Frage des Ausmaßes des Zusatznutzens. Auf der anderen Seite ist jetzt die Frage: Was ist die Ergebniswahrscheinlichkeit? Sprechen wir immer noch von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen oder möglicherweise für einen Beleg oder einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen? Hierzu lässt sich sagen, dass wir die ausgewerteten Zielpopulationen ergänzt haben. Im Unterschied zur Fixkombination ist es so, dass wir bei der freien Kombination die Patienten, die eine Metformindosis von 1.500 mg bis < 1.700 mg erhalten haben, einschließen konnten; sie wurden für die Fixkombination herausgerechnet. Damit haben wir eine größere Fallzahl im betrachteten Patientengut und eine größere statistische Sicherheit, mit der wir unsere Aussagen treffen können. Nur zur Erinnerung: Die Fixkombination beinhaltet eine Fixdosis von 850 mg Metformin. Bei der zweimal täglichen Gabe sind das 1.700 mg pro Tag. Deswegen hatten wir für die letzte Bewertung der Fixkombination alle Patienten mit Dosen unter 1.700 mg ausgeschlossen.

Abschließend zu diesem Anwendungsgebiet möchte ich den Beschluss kommentieren. Ich zitiere aus dem G-BA-Beschluss vom 2. Mai:

Zudem war in der Gruppe der Patienten  $\geq 75$  der Unterschied bei den bestätigten Hypoglykämien statistisch nicht signifikant, wobei dies durch die insgesamt geringe Rate an bestätigten Hypoglykämien beeinflusst sein könnte.

Hier können wir nun sagen, dass bei Betrachtung aller Studienpatienten der Unterschied in der Rate bestätigter Hypoglykämien auch in der Subgruppe der älteren Patienten, also der mit mindestens 75 Lebensjahren, signifikant ist. Im Saxagliptinarm hatten 1,4 Prozent der älteren Patienten eine bestätigte Hypoglykämie im Vergleich zu 17,1 Prozent der älteren Patienten im Glipizidarm. Die entsprechenden Konfidenzintervalle etc. liegen Ihnen vor.

Ein zweiter Grund, aufgrund dessen der G-BA in seiner Beschlussfassung die Ergebniswahrscheinlichkeit heruntergestuft hat, war:

Des Weiteren erhielten Patienten in der Studie D1680L00002 auch nicht-zulassungskonforme Metformin-Dosen (> 3000 mg); der Anteil dieser Patienten ist nicht abschätzbar.

So war der Beschluss. Auf diesem Wege – wir haben es auch schriftlich eingereicht –: Es betrifft genau  $n = 1$ , also einen Patienten pro Studienarm, also 0,3 Prozent des Patientengutes. Insofern glauben wir, dass aufgrund der größeren Fallzahl, die wir betrachten, der entsprechenden Ergebnisse, der höheren Sicherheit und der doch vernachlässigbar kleinen Zahl von  $n = 1$  im Gesamtpatientengut der jeweiligen Studienarme die Herabstufung der Ergebniswahrscheinlichkeit nicht mehr gegeben ist, und plädieren dann für eine Aufwertung

Richtung Hinweis oder Beleg; dies wird sicher auch Gegenstand der Diskussion sein. – Dies zum Thema Add-on Metformin als Anwendungsgebiet.

Für das Anwendungsgebiet Add-on SU hatten wir einen indirekten Vergleich vorgelegt. Wir hatten es im Lichte der IQWiG-Kritik in der Stellungnahme umfangreich diskutiert. Wir verzichten hier auf weitere Ausführungen, möchten aber insbesondere um eine genaue Prüfung der vom IQWiG angestellten, aus unserer Sicht aber nicht ganz korrekten Interpretation der Zulassungserstreckung drängen. Dies vielleicht nur noch einmal als Bitte für die abschließende Beschlussfassung.

Das nächste Anwendungsgebiet ist Add-on Insulin. Hier wurde die von uns vorgelegte Studie zur Kombination mit Insulin gemäß den Vorgaben der EMA durchgeführt, um gezielt und isoliert die Wirksamkeit und Sicherheit im Anwendungsgebiet von Saxagliptin als Add-on zu Insulin und gegebenenfalls Metformin zu belegen, wenn diese den Blutzucker nicht mehr ausreichend kontrollieren. Ich zitiere aus den EMA-Guidelines – übersetzt –:

Nach einer Insulin-Metformin-Dosisstabilisierungsperiode von vorzugsweise 8 Wochen sollten Patienten randomisiert werden, um entweder das untersuchte Arzneimittel oder Placebo für mindestens 26 Wochen zu erhalten.

Dann kommt das aus meiner Sicht Entscheidende:

Background treatments should generally be kept stable unless dose reductions are necessary for safety reasons.

Es ist also die ganz klare Empfehlung der EMA, die Insulindosierung in dieser Phase stabil zu halten und eben nicht anzupassen, wie es moniert wurde. Es ist jetzt eine philosophische Frage, ob das für die Nutzenbewertung der richtige Studienansatz ist, es ist aber nun einmal das, was wir aufgrund der strikten Vorgaben der EMA an Studien vorlegen müssen, um die Zulassung zu erreichen.

Im Vergleichsarm wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet. Als Beobachtung aus den bislang abgeschlossenen und laufenden Verfahren zu den oralen Antidiabetika zeigt sich, dass keine einzige der durchgeführten Zulassungsstudien in diesem Segment vom G-BA bzw. vom IQWiG als relevant für die vergleichende Nutzenbewertung eingestuft wurde. Daran sieht man, dass es eine strikte und systematische Ablehnung der von der EMA empfohlenen Studiendesigns gibt.

Ich habe an der einen oder anderen Stelle auch Zweifel, ob diese strikte Ablehnung so vom Gesetz- und Verordnungsgeber im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wirklich intendiert gewesen ist, vor allen Dingen, wenn ich in einschlägigen Texten lese, dass „für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind“. Wie Sie auch der Stellungnahme entnehmen können, halten wir die Studie für berücksichtigungswürdig: Der Zusatznutzen von Saxagliptin besteht mit oder ohne Metformin in Kombination mit Insulin in einer signifikanten HbA1c-Senkung unter Einsparung der Insulindosis und ohne eine signifikante Erhöhung der Hypoglykämierate bzw. ohne eine signifikante Gewichtszunahme. Nach unserem Kenntnisstand werden die neueren Therapieoptionen in der ärztlichen Praxis gerade auch in diesem Anwendungsgebiet gerne und mit Erfolg eingesetzt.

Deswegen wäre es eine Überlegung, bei der Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen der Monosubstanz Saxagliptin für die sehr scharf abgrenzbare Teilpopulation von zum Beispiel niereninsuffizienten Patienten zu plädieren, bei

einer GFR von 30 ml/min bis 50 ml/min, die man mit Blick auf die möglichen Hypoglykämien und Gewichtsveränderungen sicherlich nicht alle ausschließlich mit einer Insulindosiserhöhung therapieren würde. Dies würde aus unserer Sicht ein Signal für den Erhalt der therapeutischen Vielfalt in diesem Segment bedeuten und im Vergleich zum Fixkombinationsbeschluss aufgrund der hier nicht vorhandenen Metforminkomponente auch keinen Beschlusswiderspruch erzeugen. Wir wissen, dass in diesem Segment insbesondere das Metformin kontraindiziert ist und auch die Sulfonylharnstoffe mit Blick auf das Hypoglykämierisiko gerade bei schwerer Niereninsuffizienz keine Anwendung finden sollten. Bei Saxagliptin ist es so, dass dieses nur für Dialysepatienten kontraindiziert ist. – Dies zum Anwendungsgebiet Add-on Insulin.

Abschließend zum Anwendungsgebiet der Triple-Therapie. Das IQWiG sagt hier, dass die vorgelegten placebokontrollierten Studien grundsätzlich die Eignung für den indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Metformin plus SU plus Placebo haben, kritisiert jedoch, dass ein Teil der Studienpatienten mit dem Sulfonylharnstoff Gliclazid behandelt wurde. Wir haben hier ein kleines Déjà-vu. Wir hatten in diesem Kreis schon einmal die Glipizid-Diskussion, in der wir sehr begrüßt haben, dass der G-BA die Glipizid-Studien für die Bewertung herangezogen hat. Auch mit Blick auf Gliclazid gilt, dass der Wirkstoff in der Festbetragsgruppe „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ vorgesehen ist. Es besteht noch eine Zulassung in Deutschland. Insofern gehen wir hier davon aus, dass nach der derzeitigen Beschlusslage keine Unterschiedlichkeit der Sulfonylharnstoffe besteht. Gegen alle drei Komparator-Studien, die wir identifiziert haben, wendet das IQWiG ein, dass „keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war“, eingeschlossen wurden. Die Definition des Anwendungsgebiets in der Onglyza-Fachinformation erfordert aus unserer Sicht jedoch ausdrücklich nicht die vom IQWiG geforderte nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle unter einer maximalen Sulfonylharnstoff- und/oder maximalen Metformindosis. Dies noch einmal als Hinweis. Auch hier bitten wir, dies für die Beschlussfassung noch einmal zu prüfen.

Nun zu den aktuellen Themen. Die GLP-1-basierten Therapien hatten wir schon diskutiert, und ich möchte sie hier auslassen.

Ich komme zum zweiten aktuellen Thema: die Ergebnisse der sogenannten SAVOR-Studie. Wie im Dossier ausgeführt, werden die Ergebnisse der SAVOR-Studie im September auf dem ESC-Kongress veröffentlicht. Die Studie folgt einer seit 2008 gültigen Auflage der FDA bei der Einführung neuartiger antidiabetischer Therapien des Typ-2-Diabetes. Die SAVOR-TIMI-53-Studie ist eine prospektive, internationale, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-IV-Studie zur Untersuchung des kardiovaskulären Outcomes unter Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und – das ist wichtig – einem hohen Risiko für CV-Komplikationen, die mit Saxagliptin behandelt werden. Der primäre Sicherheitsendpunkt der Studie ist die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber der bestehenden Diabetesbehandlung hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem ischämischen Schlaganfall. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt ist die Beurteilung der Überlegenheit hinsichtlich der obigen Kriterien definiert, also kombinierter Endpunkt aus CV-Death, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem ischämischen Schlaganfall. Zu den sekundären Endpunkten zählt der primäre kombinierte Endpunkt, ergänzt um die Ereignisse Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, koronarer Revaskularisierung oder instabiler Angina Pectoris sowie dokumentierter Todesfall.

Saxagliptin wurde als Monotherapie oder Add-on-Kombinationstherapie mit Antidiabetika inklusive Insulin – mit Ausnahme von inkretinbasierten Therapien wie GLP-1-Analoga und anderen DPP-4-Inhibitoren – eingesetzt. Die ersten – wie es neudeutsch so schön heißt – „Topline-Ergebnisse“ der Phase-IV-SAVOR-TIMI-53-Studie sind bereits am 19.06. im Rahmen einer Pressemitteilung der Unternehmen AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb veröffentlicht worden. Gemäß dieser Pressemitteilung erreichte die Studie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit bekannter CV-Erkrankung – also kardiovaskulärer Erkrankung – oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren den primären Sicherheitsendpunkt, also die Nichtunterlegenheit bei kombiniertem Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem ischämischem Schlaganfall. Für Saxagliptin als zusätzliches Medikament zur Standardtherapie konnte die Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, der Nachweis einer Überlegenheit von Saxagliptin hinsichtlich des kombinierten Endpunkts, wurde nicht erreicht.

Diese vorläufigen Daten werden derzeit mit Hochdruck weiter analysiert und auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in der ersten Septemberwoche präsentiert. Erst nach Vorlage der kompletten Daten wird es möglich sein, zu analysieren, welche Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen für die Bewertung von Nutzen- und Schadensaspekten von Saxagliptin gezogen werden.

Was bedeutet das konkret für die derzeit laufende Nutzenbewertung? Zunächst bedeutet es, dass unsere Unternehmen die uns von der FDA auferlegten Hausaufgaben präzise abgearbeitet haben und als Erste eine große Endpunktstudie vorlegen können. Es bedeutet weiterhin, dass Saxagliptin in einer kardiovaskulären Hochrisikopopulation mit Blick auf den harten Sicherheitsendpunkt „kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher ischämischer Schlaganfall“ einer Placebogabe nicht unterlegen ist, andererseits den primären Wirksamkeitsendpunkt jedoch nicht erfüllt hat.

Wir werden die ausführlichen Ergebnisse Anfang September erfahren. Wichtig ist nur, zu verstehen, dass für die vergleichende Bewertung, die ja auch im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführt wird, des Saxagliptin im Rahmen der Bewertung die Ergebnisse der placebokontrollierten SAVOR-Studie mit ihren a priori geplanten Auswertungen und bald vorliegenden Ergebnissen nicht unbedingt zielführend sein dürften. Entsprechend den spezifischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, nämlich denen einer vergleichenden Bewertung, werden wir bei einer durch eine Befristung notwendigen Dossierwiedervorlage in die notwendigen Subgruppenanalysen dieser Megastudie einsteigen. Insofern gehen wir davon aus, dass – wie auch immer die Detailergebnisse am Ende aussehen, zum Beispiel auch mit Blick auf die Mikroangiopathien –, die Maxime einer vergleichenden Bewertung weiterhin gilt, wenn es um die Frage der frühen Nutzenbewertung geht. Wir sehen auch – das erfreut uns natürlich nicht, es ist aber so –, dass die Medienberichterstattung zunächst sehr stark auf das Nichterreichen des Wirksamkeitsendpunkts fokussiert war, aber, wie übrigens auch das *arznei-telegramm*, mit keinem Wort erwähnt, dass der primäre Sicherheitsendpunkt als Kern der FDA-Anforderung offenbar erfüllt ist.

Mehr können wir heute dazu noch nicht sagen, uns liegen noch keine Daten vor. Diese werden, wie gesagt, Anfang September auf dem ESC-Kongress präsentiert und sind zeitgleich einer breiten Öffentlichkeit zugänglich. Wir werden dann für Fragen zu dieser Studie selbstverständlich zur Verfügung stehen und auch Auskunft erteilen können. Wie gesagt, im Mo-

ment laufen die letzten Auswertungen, bevor die Studienergebnisse publiziert werden. – Dies zur SAVOR-Studie.

Ich bin gerade so schön im Redefluss. Es ist noch ein halber Absatz.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Machen Sie ruhig weiter. Ich frage mich nur für das Protokoll: Wenn Sie einen Text hätten und ihn für das Protokoll zur Verfügung stellen könnten, dann könnte man die Protokollerstellung erleichtern.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Dann können wir nachher abgleichen, ob ich wirklich das abgelesen habe, was dort steht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das ist nicht die Intention.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ich kann es gern zur Verfügung stellen. – Zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung haben wir keine weiteren Kommentare, ebenso wenig zur Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen.

Zu den Therapiekosten, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – wir hatten es schon einmal an gleicher Stelle –: Nachweislich benötigen Patienten auch laut Fach- und Gebrauchsinformationen Einmalnadeln zur Insulinapplikation sowie Blutzuckerteststreifen und Lanzetten für die Therapie. Dies ist in der Kostenkalkulation so noch nicht berücksichtigt. Wir hatten das, wie gesagt, an anderer Stelle bereits diskutiert. Die Bewertung des IQWiG in den vorläufigen Ergebnissen ist da nicht ganz konsequent. Bei Sitagliptin wird dem Hersteller, zumindest was die Berücksichtigung der Kosten von Einmalnadeln betrifft, nicht widersprochen. Bei uns ist es ein bisschen anders. Wir bitten einfach darum, die genannten Widersprüche im Sinne einer sachgerechten und konsistenten Entscheidung aufzulösen. Denn am Ende des Tages ist es doch wieder so, dass in einem Teil der Diskussion mit Kollegen wieder relevant wird, wie hoch die Vergleichstherapiekosten sind.

Insofern erst einmal vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf Ihre Fragen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank für Ihre Darstellung. Das war jetzt ein brillantes Feuerwerk. Ich hätte Lust, zu sagen: Können Sie es wiederholen?

Ich würde gern das Thema der von Ihnen genannten SAVOR-Studie aufgreifen. Es geht Richtung FDA. Wenn ich es richtig verstanden habe, gibt es den Nachweis „keine Unterlegenheit versus Placebo“, aber kein anderes Ergebnis. Richtig?

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Ja, diese Studie ist als Safety-Studie aufgelegt worden, denn seit 2008 muss jedes neu zugelassene Antidiabetikum dieses Sicherheitsprofil beweisen. Diese Anforderung, diesen Endpunkt, hat die SAVOR-Studie erreicht. Das ist das, was wir zurzeit sagen können. Es hat die Überlegenheit in der Kombination, also Add-on, im Vergleich zu Placebo in Kombination zur Backgroundtherapie, also anderen antiglykämischen Therapien, nicht darstellen können. Die genauen Ergebnisse, die Subgruppen, wie es mit Patienten aussieht, die Sulfonylharnstoffe, Metformin oder eine Monotherapie oder Insulin und, und, und bekommen haben, können wir zu diesem Zeitpunkt nicht nennen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich würde gerne nachfragen. Ist das Ergebnis von der FDA jetzt schon so abgenommen, oder gehen Sie davon aus, dass es abgenommen wird?



**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Es hat die Anforderungen erfüllt. Der Clinical Study Report ist noch nicht fertig. Sobald die Unterlagen komplett fertig werden, werden sie von der FDA bewertet. Dieser Schritt steht letztendlich noch aus.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Gibt es Nachfragen? – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Auch ich habe zu dieser Studie eine Nachfrage. Gab es, wie zu erwarten, HbA1c-Unterschiede zwischen den Gruppen? Es geht jetzt gar nicht um Subgruppen, sondern um die gesamte Studie. Denn Sie haben in einer Gruppe eine aktive Therapie, in der anderen ein Placebo, wobei Sie durch die Hintergrundtherapieadaptation vermutlich auch dort eine aktive Therapie haben.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Ich kann Ihnen nur das Baseline-HbA1c sagen. Über die Gruppen weiß ich leider nichts.

**Herr Dr. Kaiser:** Das wäre eine interessante Frage, möglicherweise ein erneuter Baustein dafür, dass die HbA1c-Senkung nicht zwingend zu einer Reduzierung des kardiovaskulären Risikos führt.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Werden wir sicherlich nachschauen.

**Herr Dr. Kaiser:** Wieder ein Baustein dafür, sich zu überlegen, was man macht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Müller.

**Herr Müller:** Ich wollte noch einmal nachfragen. Herr Runge, Sie hatten dargestellt, dass bedauerlicherweise die Kombinationsstudien mit dem Insulin bisher nicht dazu geführt hatten, dass zumindest das IQWiG einen Zusatznutzen sehen konnte. Können Sie noch einmal ausführen, worin Sie jetzt aus Ihrer Sicht in den Studien, die Sie eingereicht haben, den Zusatznutzen für die Patienten im Vergleich mit der Vergleichstherapie Insulin, gegebenenfalls Metformin sehen?

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Vielleicht darf ich darauf antworten. – Es ist ein bisschen schwierig, wenn man das Add-on Insulin testet. Wenn man wirklich wissen will, was in Kombination mit Insulin ein Produkt kann und was es nicht kann, ist es tatsächlich notwendig, die Hintergrundtherapie weitgehend stabil zu halten. Eine gewisse individuelle Einstellung des Insulins ist notwendig, wurde auch durchgeführt, war ja in der Studie mit 20 Prozent erlaubt. Insofern waren die Patienten aus der Safety-Perspektive ausreichend gesichert. Aber es war keine Treat-to-Target-Studie. Wenn Sie eine Studie mit einer bestimmten Zielerreichung, die Sie vielleicht mit Insulin machen würden, hätten, müssten Sie quasi in beiden Armen Insulin titrieren. Dann hätten Sie wieder Mischergebnisse. Dann fragt man sich: Okay, was wäre da jetzt der Endpunkt? Man könnte sagen: Wie viele Patienten erreichen einen bestimmten HbA1c ohne Hypoglykämien und unter Berücksichtigung der Insulindosis? Aber es ist wirklich schwierig, mit einem oralen Antidiabetikum und einem Therapeutikum wie Insulin einen fairen Vergleich anzustellen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Müller.

**Herr Müller:** Das habe ich jetzt noch nicht ganz verstanden. Ich habe ein bisschen aufgemerkt, weil Herr Runge von der Verringerung der Insulindosis gesprochen hatte. Ist das denn in den Studien überhaupt zu zeigen, wenn Sie, wie Sie es nennen, die Backgroundtherapie stabil halten? Denn der G-BA geht als Vergleichstherapie davon aus, dass man die Patienten mit dem Insulin, wenn man es entsprechend anpasst, ausreichend behandeln kann, Metformin dann noch für die Patienten, für die es passt, ergänzt. Worin sehen Sie – noch einmal diese Frage – aus den Studien, die Sie vorgelegt haben, den Vorteil für die Patienten, wenn ich zum Beispiel das Saxagliptin dazunehme?

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Sie haben eine suffiziente weitere Absenkung des Blutzuckers, ohne dass Sie deswegen in eine weitere Hypoglykämiegefahr laufen und ohne dass das Gewicht weiter hochgeht. Das ist das, was mit diesen Studien gezeigt wurde. Ja, natürlich wurde im Vergleichsarm, im Placeboarm, mehr Insulin gegeben. Dahin gehend wurde eine relative Insulineinsparung gezeigt, natürlich nicht in dem Maße, als würden Sie eine Zielerreichungsstudie machen, das ist klar.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Runge, wollen Sie ergänzen?

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Wir haben gerade deshalb in den Ausführungen auf ein sehr spezifisches Patientengut abgezielt, um sozusagen keine generellen Nutzen zu proklamieren, sondern um zu sagen: Es mag therapeutische Situationen geben, wo das Arsenal weitestgehend ausgeschöpft ist oder wo man zum Beispiel bei Niereninsuffizienten eine weitere therapeutische Option mit den beschriebenen Aspekten hätte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Genau bei diesen Patienten hätten Sie natürlich die Option einer Insulinoptimierung, die Sie in diesen Studien nicht vorgenommen haben. Was mich auch ein bisschen wundert, ist, dass Sie in diesem Anwendungsgebiet als Problem beschreiben und sagen, man könnte dann den Effekt der Substanz nicht mehr darstellen, und dass das für Sie bei der Indikation Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff überhaupt kein Thema ist. Da akzeptieren Sie die Vergleichstherapie Insulin plus Metformin und haben im Grunde genommen, wenn Sie so wollen, die gleiche Problematik. Worauf bezieht sich dann der Effekt, den Sie in der Studie messen?

Wenn man jetzt auf das Ziel der Nutzenbewertung schaut, dann ist das eine durchaus relevante und auch zu beantwortende Frage, nämlich bei Patienten, bei denen die bisherige Therapie nicht ausreicht: Welche Therapieoption wähle ich jetzt? Ich wähle nicht: Ich setze die Therapieoption fort, die ich bisher durchgeführt habe und die nicht ausreichend war, sondern ich habe die Möglichkeit, die bisherige Insulintherapie zu optimieren versus eine zusätzliche Therapie zu wählen. Ich verstehe Ihr Dilemma mit den Zulassungsanforderungen, aber Sie haben auch andere Zulassungsanforderungen für placebokontrollierte Studien in anderen Anwendungsgebieten. Diese placebokontrollierten Studien ziehen Sie in anderen Anwendungsgebieten nicht heran. Da machen Sie im Zweifelsfall einen indirekten Vergleich, weil Sie sagen, das ist keine Studie, die mir die Fragestellung beantwortet. Das haben Sie hier im Grunde genommen genauso. Sie haben eine placebokontrollierte Studie, und Sie könnten theoretisch einen indirekten Vergleich über diese placebokontrollierten Studien durchführen. Es ist also sowohl eine relevante Fragestellung als auch untersuchbar.

Noch einmal – das haben heute mehrere von verschiedenen Bänken gesagt –: Wir untersuchen hier nicht die Zulassung, sondern hier geht es darum, wie der Nutzen bzw. der Zusatznutzen ist. Insofern kann man schon die Frage stellen, welche Studien man dafür eigentlich braucht.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Letztendlich ist die Frage, wie Sie eine Studie Insulin versus orales Antidiabetikum machen würden. Wenn Sie sagen, Backgroundinsulin kann so viel titriert werden, wie es titriert werden sollte, muss, gedacht ist, wie auch immer, werden Sie Abtitrierungen in beiden Armen haben. Dann kann man relativ schlecht sagen, welcher Effekt jetzt von den oralen Antidiabetika und welcher vom Insulin kommt. Um am Ende wirklich sagen zu können: Okay, das ist jetzt der Effekt des oralen Antidiabetikums, müssen Sie die Backgroundtherapie festhalten. Sie könnten natürlich Patienten unnötig belasten und Placebo anstatt Insulin spritzen, aber auch das wäre nicht unbedingt zielführend.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, eine Nachfrage.

**Herr Dr. Kaiser:** Nur noch einmal einen Hinweis. Wenn Sie das im Vergleich untersuchen würden, dann könnte doch auch das ein relevantes Ergebnis sein, unabhängig davon, ob der G-BA Insulindosisveränderungen als einen relevanten Endpunkt sieht oder nicht. Aber genau das könnte ein Ergebnis einer solchen Studie sein. Nehmen wir einmal an, es sind Patienten, die Sie auch deswegen weiter titrieren, weil Sie bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung erreichen wollen, das heißt, Sie beschränken das Kollektiv auf diese Patientengruppe. Sie wollen einen bestimmten Blutzuckerwert anstreben. Dann erreichen Sie das mit einem zusätzlichen oralen Antidiabetikum unter Verwendung von Insulin soundso, unter Entstehung von Hypoglykämien soundso, unter Erreichen von kardiovaskulären Endpunkten soundso versus der Therapiestrategie, bei der Sie dieses orale Antidiabetikum nicht bereitstellen, nicht zur Verfügung haben. Das ist eine ganz klassische Zusatznutzenfrage. Es geht gar nicht darum, herauszurechnen, was der konkrete Effekt an dieser Stelle ist, sondern das haben Sie durch den randomisierten Therapiestrategievergleich gegeben. Das ist eine ganz relevante Fragestellung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Pahor.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Ich gebe Ihnen recht, man könnte das so machen. Man kann das natürlich auch anders sehen. Wir haben manchmal tatsächlich die Schwierigkeit, genau zu wissen, was denn jetzt wirklich greifen würde, wenn wir es denn so oder so machen. Zu Ihrem Punkt Add-on Metformin und Titration von SU: SU ist nicht titriert worden, weil es eine Treat-to-Target-Studie ist, sondern einfach, weil SU laut Fachinformation gegeben wird, ein gewisser Rahmen der Titration gegeben wurde; nicht deswegen, weil mit dieser Studie beabsichtigt wurde, einen bestimmten Zielwert zu erreichen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, noch einmal.

**Herr Dr. Kaiser:** Der Unterschied an dieser Stelle ist trotzdem, dass Sie das nicht adressieren. Sie haben eigentlich einen Vergleich – ich nenne es jetzt einmal so – Metforminbasierte Therapie, in der einen Gruppe Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff, unabhängig, ob Titration ja oder nein, versus Insulin. Sie haben ja Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff, die Dreifachkombination. Die Vergleichstherapie ist Insulin plus Metformin. Das heißt, Sie haben im Grunde genommen einen Vergleich Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff versus Insulin. Da

können Sie sich genauso gut fragen: Wie kann ich den Effekt von Saxagliptin aus einer solchen Konstellation bestimmen? Aber das haben Sie an dieser Stelle nicht thematisiert, ich denke, auch zu Recht nicht thematisiert, weil es genau um die Fragestellung geht: Die bisherige Therapie hat nicht ausgereicht, ich habe jetzt zwei Therapieoptionen, diese beiden Therapieoptionen setze ich ein, und was ist der Zusatznutzen für die eine oder andere Therapie? Es ist eigentlich keine andere Situation als die, die wir bei Insulin-Studien haben. Im Grunde genommen geht es nur darum, das Insulin in der Vergleichstherapie und in der Intervention so anzuwenden, wie man es halt machen würde, und nicht einfach so fortzugeben, wie es bisher schon nicht ausgereicht hat, sondern zu optimieren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Pahor, wollen Sie noch einmal den Versuch machen, Herrn Kaiser zu überzeugen?

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ich glaube, die Frage ist vielmehr: Sind die Zulassungsstudien nach den EMA-Guidelines durchgeführt? Das ist eine grundsätzliche Frage. Gibt es – schwarz-weiß – prinzipiell immer die Ablehnung eines solchen Studiendesigns, wie man es mit den Zulassungsbehörden vor einigen Jahren festgelegt hat? Ist das Ziel der frühen Nutzenbewertung? Nimmt man die ab und sagt damit prinzipiell, Sie müssen immer eine andere Studie machen, um in diesem Gremium zu einem Zusatznutzen zu kommen? Oder sagt man, es ist möglicherweise für ein kleines, abgrenzbares Patientengut eben doch eine Option, die man den Patienten noch anbieten kann, wenn der Arzt das in dem Einzelfall für relevant hält, zum Beispiel bei Niereninsuffizienz? Wir können jetzt viel über die Ausgestaltung der Studien sprechen. Aber ich finde schon, es ist eine Grundsatzfrage, ob man mit den Zulassungsstudien, die mit der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt werden und bei denen man den strikten Vorgaben folgt, hier systematisch scheitert. Das ist, glaube ich, die relevante Frage. Deswegen hatte ich noch einmal diesen Punkt angesprochen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sie hatten in der ersten Stellungnahme auch darauf hingewiesen, § 35a SGB V, wovon auch der Gesetzgeber ausgeht. Damit wird man sich beschäftigen müssen. Das grundsätzliche Problem ist: Wenn man vom Rathaus kommt, weiß man in der Regel, welche Frage man noch hätte stellen können. Es führt aber an dieser Ecke nicht weiter. – Herr Dr. Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ich habe mich ein bisschen an der Aussage gestört, dass Sie die Einsparung an Insulin und die Gewichtsabnahme in einer solchen Studie herauszukriegen versuchen. Ich sehe den Zwang, den die EMA Ihnen auferlegt, aber ich kann mir natürlich vorstellen, dass Sie, wenn Sie eine Kombination wählen, bei der in beiden Armen das Insulin titriert werden könnte, nur dann über die Insulineinsparung und über die mögliche Gewichtsreduktion nachher eine Aussage machen können. Sie hatten angesprochen, dass sowohl die Insulindosisreduktion als auch die Gewichtsabnahme ein Ziel wären.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Dann würde man ja tatsächlich erwarten – ich kann darüber nichts sagen, weil ich die Daten nicht kenne –, dass eine stärkere Einsparung da ist. Man würde sehr wahrscheinlich keinen Unterschied im HbA1c sehen. Es ist aber primär die Frage, welche patientenrelevanten Endpunkte am Ende zählen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frage beantwortet? – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich wollte auf die Kombination mit Metformin, also die orale Zweifachkombination, zurückkommen. Da würde mich die durchschnittliche Dosierung von in diesem Fall Glimepirid und Glipizid interessieren.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Im Vergleich versus Glipizid waren es 14,7 und bei Glimepirid 3,33.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Bickel, ist die Frage ausreichend beantwortet? – Ja. –Frau Zentner.

**Frau Dr. Zentner:** Ich würde gerne auf den großen Block Pharmakovigilanzdaten zurückkommen. Wir haben sehr ausführlich die Pankreatitis thematisiert. Können Sie auch zu dem Bereich schwere Überempfindlichkeitsreaktionen etwas sagen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Frau Palm.

**Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb):** Ja, diese Überempfindlichkeitsreaktionen sind aufgrund von Spontanmeldungen im Rahmen der Postmarketingphase seit 2011 in der Fachinformation aufgenommen worden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Zentner, befriedigt Sie diese Antwort?

**Frau Dr. Zentner:** Haben Sie dazu noch ein bisschen konkretere Daten, oder sind es einfach nur Einzelmeldungen? Haben Sie detailliertere Informationen, die uns weiterhelfen?

**Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb):** Ich suche gerade die Häufigkeiten für Sie heraus. – Überempfindlichkeitsreaktionen sind laut Fachinformation gelegentlich auftretende Erkrankungen des Immunsystems.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frage beantwortet? – Gibt es da irgendwelche Werte, Zahlen, Daten, Fakten?

**Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb):** Ja. Falls Sie noch weitere konkretere Daten benötigen, können wir gerne noch einmal nachschauen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Zentner, damit einverstanden? – Die Frage ist nur: Wie schnell können welche Zahlen nachgeliefert werden?

**Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb):** Können Sie noch einmal konkret sagen, auf welchen Punkt Sie hinauswollen? Vielleicht kann ich da eine adäquatere Antwort geben.

**Frau Dr. Zentner:** Es war einfach die Grundsatzfrage: Welche Datengrundlagen haben Sie zu dem Bereich schwere Überempfindlichkeitsreaktionen? Welche Datengrundlage ist da vorhanden?

**Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb):** Das sind, wie ich schon erwähnt habe, die Spontanberichte aus der Postmarketingphase, die wir in der Fachinformation zusammengestellt haben. Dazu gehören aber auch anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischen Schocks, die aber seltene Nebenwirkungen sind. Sie sind nach der Zulassung aufgetreten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Gibt es dazu etwas näher Konkretisiertes und Zahlen, die Sie zur Verfügung stellen könnten?

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Das sind die Pharmakovigilanzdaten, die wir auch regelmäßig an das BfArM melden. Ich weiß nicht, ob jetzt der Wunsch besteht, dass wir die BfArM-Meldungen dem G-BA übermitteln. Wir wissen aus den Meldungen „gelegentlich“ und „selten“ die Häufigkeit. „Gelegentlich“ – Frau Palm, korrigieren Sie mich – heißt 1 : 100 bis 1 : 1.000 in der Wahrscheinlichkeit, und „selten“ heißt 1 : 1.000 bis 1 : 10.000. Das ist die Häufigkeit. Die Frage ist jetzt wahrscheinlich, ob sich noch irgendwelche systematischen Erkenntnisse daraus ableiten. Da müssten wir, wenn Sie das wünschen, die Zulassungsdaten noch einmal zusammentragen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Es wäre gut, diese Zahlen im Protokoll zu haben. Oder, Frau Zentner, wollen Sie jetzt noch mehr?

**Frau Dr. Zentner:** Der Hintergrund ist, es gibt einen Rote-Hand-Brief dazu, und der hat natürlich eine gewisse Grundlage. Die Frage ist jetzt, ob Sie jenseits dieses Rote-Hand-Briefs neuere Erkenntnisse haben oder es auf den Daten beruht, die Grundlage für den Rote-Hand-Brief waren.

**Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb):** Ich darf an dieser Stelle eine Korrektur machen. Es gab keinen Rote-Hand-Brief, sondern lediglich einen Informationsbrief, den wir aufgrund der Ergänzung, der Änderung der Berichte der Nebenwirkungen, im Nachhinein 2012 verschickt haben. Das heißt, es gab keine rote Hand auf diesem Brief. Es wurde lediglich in den USA ein Dear-Doctor-Letter verschickt, und entsprechend der Analogie haben wir für Europa und Deutschland beschlossen, dass es nur ein Informationsbrief wird. Genau die Daten, die Sie ansprechen, sind 2012 in die neue Fachinformation aufgenommen worden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Reicht Ihnen das jetzt? – Okay, gut. Danke für den Hinweis, was die Häufigkeit angeht. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Das leitet mich gleich zu der Frage über, wie das bei Sitagliptin und bei Vildagliptin ist, ob es diese Nebenwirkungen dort auch gibt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Bitte.

**Herr Dr. Dr. Löbner (MSD):** Vielen Dank für die Frage zu den Überempfindlichkeitsreaktionen. Das ist in der Fachinformation zu Januvia abgebildet, zu Sitagliptin, und zwar mit der Angabe „Häufigkeit nicht bekannt“. Das Ganze bezieht sich ebenfalls auf Postmarketing-, also nach der Zulassung erstellte Spontanberichte. Man hat diese Sachen in den großen Analysen aus randomisierten Studien, die ich vorhin zitiert habe, nicht gefunden. Das beruht nur auf Spontanberichten. Vielleicht als kleine Ergänzung: Ebenfalls findet sich zum Beispiel in der Fachinformation zu dem Sulfonylharnstoff Glimperid das Thema Überempfindlichkeitsreaktionen. Diese Sulfonylharnstoffe haben ebenso das Problem, dass sie zum Beispiel auch Kreuzreaktionen mit Sulfonamiden und ähnlichen Medikamenten erzeugen könnten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich frage einen Vertreter der AkdÄ. Herr Dr. Wille, ist das wieder so eine Art Gruppenphänomen? Ich frage dies als medizinischer Laie.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Wir würden davon ausgehen, dass es ein Gruppenphänomen ist. Aber wie es im Grunde schon zum Ausdruck kommt: Die Datenlage ist dafür einfach zu schwach. Das sind seltene Ereignisse. Für Saxagliptin ist es tatsächlich so, dass die Überempfindlichkeitsreaktionen zwischen 1 Promille und 1 Prozent liegen, für andere bisher vielleicht etwas weniger beobachtet. Aber das sind Vigilanzdaten, die per se sehr schwer in der vergleichenden Bewertung sind. Aber grundsätzlich würden wir es, weil es vom Wirkmechanismus her nachvollziehbar ist, als Gruppeneffekt sehen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dworak.

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Nur der Vollständigkeit halber, weil gefragt wurde, wie es bei Vildagliptin aussieht. Wir haben den Warnhinweis nicht in der Fachinformation. Ich habe die Fachinformation hier. Da steht es nicht drin.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Eine Nachfrage.

**Frau Bickel:** Gibt es denn die Meldung? Die Fachinformation ist das eine, aber das waren Spontanberichte. Gibt es diese Meldungen?

**Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma):** Sind mir nicht bekannt, nein.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte kurz auf das zurückkommen, was vorhin angesprochen wurde bezüglich der Anpassung der Insulindosis und der Bewertung von Studien, in denen es um die Fixdosis wegen der Zulassungsanforderungen durch die EMA geht. Es wäre natürlich wünschenswert, wenn man mit einer Studie beides abdecken könnte. Aber die Anforderungen, um die es da geht, sind andere. Da geht es darum, den Wirkeffekt, so wie Sie es beschrieben hatten, herauszurechnen. Das ist ein ganz anderer Ansatz. Da wird zum Beispiel als primärer Endpunkt die HbA1c-Reduktion empfohlen. Da gibt es einfach Bereiche, in denen es nicht dasselbe Ziel gibt und man nicht mit denselben Studien beides nachweisen kann. Das ist ganz klar. Hier gibt es einen Placebovergleich und einen ganz anderen Endpunkt. Da gibt es einfach Grenzen. Da will man einfach wissen, was der Wirkstoff macht, und das möglichst stabil haben, und nicht, wie sich die Therapie wirklich auswirkt, wenn ich sie gebe, und wie der Unterschied in der realen Situation ist. Das ist etwas anderes. Ich denke, damit muss man in einem gewissen Maße leben. Auch wenn sie berücksichtigt werden sollten, heißt das nicht, dass, wenn eine völlig andere Fragestellung dahintersteht, man sie hier verwerten kann.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Runge, müssen Sie es kommentieren?

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Es ist uns schon schmerzhaft bewusst geworden, dass es zwei unterschiedliche Fragestellungen sind, wenn man sich laufende und abgeschlossene Verfahren ansieht. Es ist trotzdem eine Grundsatzfrage. Mir ist schon klar, dass Sie sich ein anderes Studiendesign wünschen und auch auf Basis eines anderen Studiendesigns Zusatznutzen belegen können oder eben nicht. Ich komme nur aus der Ecke, dass man sagt: Okay, wir haben 2007 oder 2008 mit der EMA eine Zulassungsstudie designt, verabredet und durchgeführt, und wir drehen die Zeitrolle vorwärts und sitzen hier beim G-BA im Jahr 2013, und es wird gesagt, hättet ihr es vor sechs Jahren einmal anders gemacht. Das hilft

uns gerade nicht. Insofern ist ein wichtiges Feedback, das wir auch an unsere Kollegen geben, dass wir mit solchen Studien hier Schwierigkeiten haben, aber es hilft uns in unserer jetzigen Situation nicht. Von daher ist meine Grundthese eigentlich nur: Ich glaube, dass der Gesetzgeber im Rahmen der frühen Nutzenbewertung davon ausgegangen ist, dass man sich auf Basis der Zulassungsstudien einer Frühbewertung nähert. Es ist ja auch vorgesehen, dass der G-BA weitere Nachweise nachfordern kann. Auch das steht so in der Verfahrensordnung bzw. in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Nur dies war mein Punkt. Dass wir jetzt erst einmal mehrere Jahre in einem Indikationsgebiet, das draußen relevant ist, überhaupt keinen Zusatznutzen nachweisen können, ist einfach ein Dilemma, bei dem ich glaube, dass man es auf dem Weg mit Einzelfällen, bei bestimmten, klar umreißbaren Patientenpopulationen, hier als Beispiel den Niereninsuffizienten, einmal versuchen könnte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich kann nur auf den Gesetzgeber hinweisen, der bestimmte Entscheidungen getroffen hat. Auf der anderen Seite haben Sie auf die Grundsatzthematik, die der Gesetzgeber angesprochen hat, auch schon hingewiesen, nämlich die Frage der Berücksichtigung dieser Studien. Es ist angekommen, schriftlich, mündlich wiederholt. – Herr van Poppel.

**Herr van Poppel:** Ich habe eine Frage bezüglich des Anwendungsgebiets Saxagliptin/Metformin, insbesondere in Bezug auf die Studie 2, die Studie gegenüber Glimperid. In diese Studie sind nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen. In der Nationalen Versorgungs-Leitlinie wird für Patienten im Alter ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 Prozent für sinnvoll gehalten. Sind Sie auch der Auffassung, dass deswegen für alle Patienten unterhalb von 8 Prozent nach heutigen Kenntnissen eine Therapieintensivierung nicht angebracht ist? Ich frage dies insbesondere, weil 76 Prozent der Patienten in dieser Studie einen Ausgangs-HbA1c-Wert von unterhalb 8 Prozent hatten.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Nein, bin ich nicht. Es ist aber auch nicht so, dass, wenn ein Arzt einen Patienten in eine Studie einschließt, er einfach wahllos irgendwelche Patienten zwingt, für das Protokoll irgendetwas zu machen, was für diesen Patienten nicht sinnig ist. Wenn ein Patient in eine Studie aufgenommen wird, in der es per Protokoll vorgegeben ist, dass dieses und jenes passieren soll, dann eignet sich dieser Patient und braucht dieser Patient das, sonst wäre er gar nicht in der Studie. Es ist patientenindividuell, auch wenn es per Protokoll ist. Es ist dann nur für eine bestimmte Patientenpopulation, aber es ist für diese individuellen Patienten nötig, sonst wären die gar nicht drin.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ausreichend beantwortet, oder? – Okay, gut. – Herr Dr. Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Zur Geschichte mit den 7 bis 8 Prozent. Dass wir das bei über 70-Jährigen, die auf die 80 zugehen, dann nicht mehr so eng sehen, okay, aber bei einem 65-Jährigen würde ich durchaus eine optimierte Therapie für sinnvoll halten. Der will 80, der will 90 werden, und wir wissen einfach, dass der 75-, 78-Jährige oder 80-Jährige ein höheres Hypoglykämierisiko hat. Aber bei jemandem, der 65 ist, würde ich persönlich möglichst zielorientiert arbeiten.



**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Pahor, so habe ich Sie aber auch verstanden. – Ich schaue in die Runde: Gibt es noch Fragen dazu? – Diesen Eindruck habe ich nicht. Wir hatten das Thema Zahlen und Kosten am Ende kurz thematisiert. Ich glaube, wir brauchen das hier nicht weiter zu verfolgen. Die Botschaften sind angekommen. Wir werden an dieser Ecke relativ gleichförmig Themen abarbeiten.

Ich schaue in die Runde: Gibt es von Ihnen noch Bemerkungen, von anderen Teilnehmern aus dem Anhörungskreis? – Das ist nicht der Fall. Dann beenden wir den dritten Teil der Anhörung.

Ich bedanke mich bei allen Anwesenden. Herr Runge, Frau Pahor, auch Sie von Bristol-Myers Squibb, wenn Sie noch die Gelegenheit für ein abschließendes Wort nutzen wollen, würde ich Ihnen die Zeit geben. Ansonsten ist, glaube ich, alles gesagt. Alle Aspekte werden in die Abwägung einbezogen werden. Ich kann Ihnen nur zusichern, Herr Runge, dass Sie dadurch, dass Sie erst im dritten Teil an der Reihe waren, nicht benachteiligt, aber auch nicht bevorteilt werden. Manches bleibt hängen, alles wird protokolliert und kann nachgelesen werden. Ich kann Ihnen nur zusichern, dass alles, was im schriftlichen Stellungnahmeverfahren angesprochen worden ist, berücksichtigt wird. Ich glaube, dass in den drei Teilen, die wir heute zu dem Thema Gliptine gehört haben, wesentliche Aspekte angesprochen worden sind, die alle in der Gesamtheit in die Bewertung einbezogen werden.

Ich bedanke mich bei Ihnen, dass Sie mit uns so viel Geduld hatten. Wir hatten die Geduld allerdings auch mit Ihnen. Ich wünsche Ihnen ansonsten einen guten Heimweg, und vor allen Dingen wünsche ich Ihnen: Bleiben Sie gesund. Schönen Dank. Ich schließe die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 17.52 Uhr

## 2. Addendum zum Auftrag A13-16



IQWiG-Berichte – Nr. 188

### **Addendum zum Auftrag A13-16 (Vildagliptin)**

## **Addendum**

Auftrag: A13-30  
Version: 1.0  
Stand: 29.08.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Addendum zum Auftrag A13-16 (Vildagliptin)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

06.08.2013

**Interne Auftragsnummer:**

A13-30

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Sebastian Werner
- Thomas Kaiser
- Christoph Schürmann

**Schlagwörter:** Vildagliptin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

**Keywords:** Vildagliptin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

## Inhaltsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>iv</b>    |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>v</b>     |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>vi</b>    |
| <b>1 Hintergrund</b> .....   | <b>1</b>     |
| <b>2 Bewertung</b> .....   | <b>2</b>     |
| <b>2.1 Auswertungen zum zeitlichen Verlauf von Hypoglykämien</b> .....       | <b>3</b>     |
| <b>2.2 Subgruppenanalysen nach HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn</b> ..... | <b>5</b>     |
| <b>2.3 Teilpopulation mit konstanter Glimepirid-Dosis von 2 mg</b> .....     | <b>8</b>     |
| <b>2.4 HbA1c-adjustierte Analysen des Hypoglykämierisikos</b> .....          | <b>9</b>     |
| <b>3 Datenquellen für die bewertete Studie</b> .....                         | <b>10</b>    |
| <b>4 Literatur</b> .....   | <b>11</b>    |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Subgruppen: nicht schwere bestätigte Hypoglykämien nach HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn ( $\geq 7\%$ / $< 7\%$ ), RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin vs. Therapiestrategie Glimperid plus Metformin (Studie LAF237A2308) ..... | 6            |

**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Verlauf der als „schwerwiegend“ oder „signifikant“ bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 .....   | 4            |
| Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 (ITT-Population, LOCF-Auswertung) .....   | 4            |
| Abbildung 3: Verlauf der als „schwerwiegend“ oder „signifikant“ bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 – Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7\%$ ..... | 7            |
| Abbildung 4: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 (ITT-Population, LOCF-Auswertung) – Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7\%$ .....       | 7            |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>  | <b>Bedeutung</b>   |
|-------------------|--|
| G-BA              | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| HbA <sub>1c</sub> | glykosyliertes Hämoglobin  |
| IQWiG             | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT               | Intention-to-Treat   |
| KI                | Konfidenzintervall   |
| pU                | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| RCT               | randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RR                | Relatives Risiko   |
| SUE               | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                           |



## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.08.2013 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-16 (Nutzenbewertung von Vildagliptin) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Vildagliptin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen.

Dabei handelt es sich um erweiterte Auswertungen der Studie LAF237A2308:

- zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien,
- zu Subgruppen von Patienten mit HbA1c-Ausgangswert ( $\geq 7\%$  /  $< 7\%$ ),
- zu einer Teilpopulation von Patienten mit konstanter 2 mg Glimepirid-Dosierung (ohne weitere Titration im Studienverlauf),
- zu HbA1c-adjustierten Analysen des Hypoglykämierisikos

Die Studie LAF237A2308 (zum Vergleich von Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin) war bereits im Dossier des pU enthalten. Sie wurde jedoch vom IQWiG aufgrund der Vorgaben zur Titration von Glimepirid nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [1].

Der Auftrag des G-BA zur Bewertung der in der Stellungnahme des pU vorgelegten Daten lautet wie folgt:

„Deshalb beauftragt der G-BA das IQWiG, diese Daten unter der Fragestellung auszuwerten, ob diese zur Interpretation des Auftretens von Hypoglykämien im Zusammenhang mit HbA1c-Werten unter Berücksichtigung einer zulassungskonformen Dosierung und Titration valide zu bewerten sind.“

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die erweiterten Auswertungen zur Studie LAF237A2308 auftragsgemäß dargestellt und bewertet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### Vorbemerkung

Die Studie LAF237A2308 wurde in der Indikation „Kombination mit Metformin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist“ durchgeführt (Fragestellung A2 der Dossierbewertung A13-16 [1]).

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich zur unverändert fortgesetzten Metformindosis entweder Vildagliptin 50 mg 2-mal täglich oder Glimепirid 2 mg, 4 mg oder 6 mg 1-mal täglich mit jeweiliger Placebogabe der anderen Medikation (Double-Dummy). Die Anfangsdosis von Glimепirid betrug dabei 2 mg täglich und wurde um jeweils 2 mg hochtitriert, solange die Nüchtern-Blut-Glukosewerte über 100 mg/dL lagen und die Titration nach Einschätzung des Prüfarztes aufgrund des Hypoglykämierisikos nicht kontraindiziert war. Damit war der Einsatz von Glimепirid in der Studie LAF237A2308 nicht so wie in der Realität möglich. De facto standen den Studienärzten die Dosierungen 1 mg und 3 mg nicht zur Verfügung. Durch das Studiendesign war daher eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung der Möglichkeiten einer zulassungskonformen Anwendung von Glimепirid ausgeschlossen. Weitere Ausführungen zum Studiendesign der Studie LAF237A2308 finden sich in der Dossierbewertung A13-16 [1].

Keine der vom pU mit den Stellungnahmen vorgelegten Analysen adressiert das oben genannte Problem. Allerdings sind aufgrund der Anlage der Studie auch keine Analysen denkbar, die verlässliche Aussagen zur individuell optimierten Behandlung unter Verwendung aller zur Verfügung stehenden Glimепirid-Dosierungen erlauben würden. Die Studie LAF237A2308 ist daher auch unter Berücksichtigung der vom pU ergänzend vorgelegten Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin gegenüber einer alle Möglichkeiten der zulassungskonformen Anwendung ausschöpfenden Vergleichstherapie mit Glimепirid geeignet. Die nachfolgende Bewertung der nachgereichten Daten erfolgt daher allein mit Blick auf die in der Studie untersuchte Fragestellung, nämlich den Vergleich von Vildagliptin mit Glimепirid bei Verzicht auf die Glimепirid-Dosierungen von 1 mg und 3 mg und unter einseitiger Vorgabe eines Therapieziels von 100 mg/dL (Nüchtern-Blut-Glukose) für Glimепirid.

## 2.1 Auswertungen zum zeitlichen Verlauf von Hypoglykämien

Mit den Stellungnahmen hat der pU Analysen der Studie LAF237A2308 zum zeitlichen Verlauf von Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase vorgelegt.

Die Analysen beziehen sich auf als schwerwiegend oder als signifikant klassifizierte Hypoglykämien. Als „schwerwiegend“ wurden symptomatische Ereignisse bezeichnet, bei denen Fremdhilfe erforderlich war, entweder mit („Grad 2“) oder ohne („vermuteter Grad 2“) bestätigender Blutzuckermessung (Blutglukose < 50 mg/dL). Als „signifikant“ wurden symptomatische, durch Blutzuckermessung bestätigte (Blutglukose < 50 mg/dL) Ereignisse bezeichnet, bei denen der Patient in der Lage war, sich selbst zu behandeln („Grad 1“), die jedoch zur Anpassung der Dosierung der Studienmedikation, zum Abbruch der Behandlung oder zu einer weiteren medikamentösen bzw. nicht-medikamentösen Behandlung führten.

Die weitaus überwiegende Zahl der Ereignisse des kombinierten Endpunkts (800 von 815, 98,2 %) waren „signifikante“ Ereignisse, die keine Fremdhilfe erforderten, also nicht schwere Hypoglykämien. Aus den vom pU vorgelegten Analysen können daher allein Aussagen zu nicht schweren Hypoglykämien abgeleitet werden.

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Anzahl der als „schwerwiegend“ oder „signifikant“ klassifizierten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase mit Vildagliptin plus Metformin bzw. Glimperid plus Metformin. Abbildung 2 zeigt den entsprechenden Verlauf des HbA1c-Mittelwertes.

Es zeigt sich, dass unter Glimperid insbesondere in den ersten 16 Wochen die Anzahl von Hypoglykämien auffallend hoch ist. Dies korrespondiert mit dem rapiden Absinken des HbA1c-Wertes auf den minimalen mittleren Wert zur Woche 16 (ca. 6,6 %). Bei einem großen Anteil von Patienten traten Hypoglykämien bereits bis Woche 4 auf, also unter der in der Studie angewendeten niedrigsten Glimperid-Dosierung (2 mg/Tag). Diese Hypoglykämien lassen sich demnach nicht direkt durch die Titration erklären, wohl aber durch die angewendete Anfangsdosis von Glimperid, die nicht die Minimaldosis darstellt (1 mg/Tag).

Im weiteren Verlauf der Studie sinkt die Anzahl der Hypoglykämien deutlich. Es traten aber auch weiterhin (z. B. im zweiten Jahr) kontinuierlich Hypoglykämien auf. Allerdings war die stärkere Blutzuckersenkung unter Glimperid, wenn auch geringer ausgeprägt (und damit von fraglicher Relevanz), auch bis zum Studienende sichtbar. In welchem Ausmaß der bezüglich Hypoglykämien beobachtete Unterschied durch die stärkere Blutzuckersenkung bedingt ist, bleibt unklar.

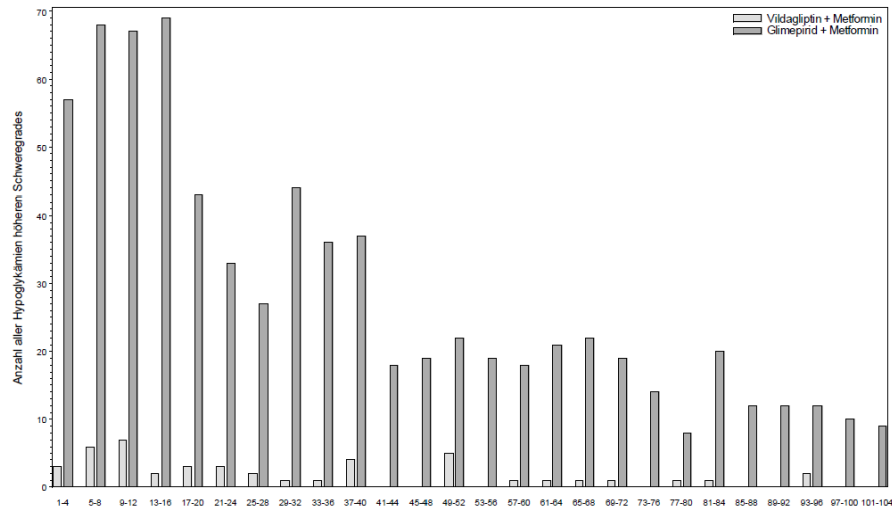


Abbildung 1: Verlauf der als „schwerwiegend“ oder „signifikant“ bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308

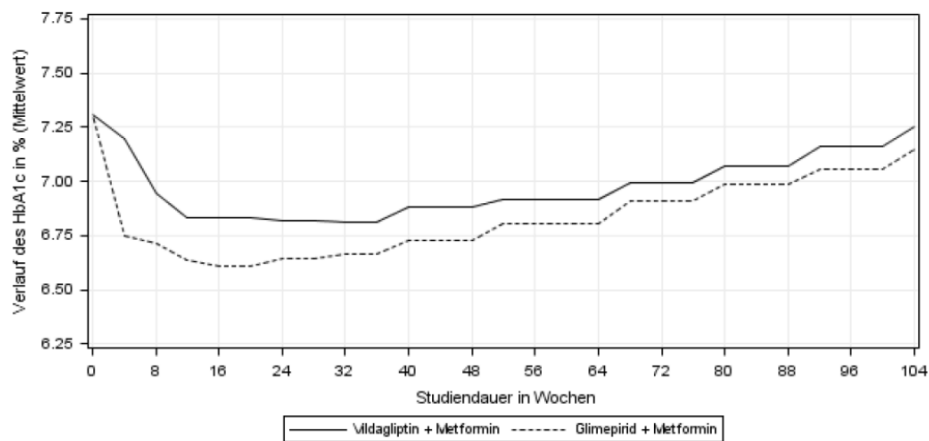


Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 (ITT-Population, LOCF-Auswertung)

## 2.2 Subgruppenanalysen nach HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn

Mit den Stellungnahmen hat der pU Auswertungen in einer Teilpopulation der Studie LAF237A2308 mit einem HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn von  $\geq 7\%$  vorgelegt.

Das vom pU erklärte Ziel dieser Analysen ist zu zeigen, dass der Vorteil von Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimperid plus Metformin in der Studie LAF237A2308 vom HbA1c-Ausgangswert unabhängig ist und insbesondere auch für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $> 7\%$  gilt. Der pU adressiert dabei vorrangig die Endpunkte Hypoglykämien, Körpergewicht und unerwünschte Ereignisse. Für weitere in der Dossierbewertung A13-16 dargestellte, patientenrelevante Endpunkte wie die kardiale und zerebrale Morbidität legt der pU keine entsprechenden Analysen vor. Deshalb und aufgrund der im Auftrag des G-BA formulierten Zielsetzung (Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien) werden nachfolgend nur die Analysen zu Hypoglykämien in Verbindung mit der Blutzuckersenkung betrachtet.

Der pU hat zu verschiedenen Hypoglykämie-Operationalisierungen Analysen vorgelegt. Zusätzlich zu den in Abschnitt 2.1 beschriebenen Operationalisierungen (Grad 2, vermuteter Grad 2, Grad-1-Hypoglykämien mit spezifischer Behandlungsfolge [„signifikante“ Hypoglykämien]) waren dies:

- Grad-1-Hypoglykämien ohne spezifische Behandlungsfolge
- als schwerwiegendes unerwünschte Ereignis (SUE) klassifizierte Hypoglykämien
- als schweres unerwünschtes Ereignis klassifizierte Hypoglykämien

Keine der vorgelegten Operationalisierungen war dazu geeignet, schwere Hypoglykämien von nicht schweren Hypoglykämien mit ausreichender Sicherheit abzugrenzen, denn bei keiner der Operationalisierungen war es erforderlich, dass schwere Symptome (z. B. neurologische Ausfälle, Koma) vorlagen, die nur durch medizinische Maßnahmen (z. B. Glukoseinfusion) behoben werden konnten. Dies gilt auch für als SUE klassifizierte Hypoglykämien, bei denen abweichend zur allgemeinen SUE-Definition auch solche Hypoglykämien erfasst wurden, bei denen Fremdhilfe erforderlich war, ohne dass es sich hierbei um medizinische Maßnahmen handeln musste. Die weiteren Betrachtungen beziehen sich daher allein auf nicht schwere Hypoglykämien (Grad 1<sup>2</sup>).

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien dargestellt. Abbildung 3 zeigt das Auftreten nicht schwerer Hypoglykämien über den Studienverlauf, Abbildung 4 den HbA1c-Mittelwert über den Studienverlauf.

---

<sup>2</sup> Die weitaus überwiegende Zahl der Grad-1-Hypoglykämien waren solche mit spezifischer Behandlungsfolge („signifikante“ Hypoglykämien): 51 von 58 Ereignissen unter Vildagliptin (87,9 %) bzw. 749 von 799 Ereignissen unter Glimperid (93,7 %).

Tabelle 1: Subgruppen: nicht schwere bestätigte Hypoglykämien nach HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn ( $\geq 7\%$  /  $< 7\%$ ), RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin vs. Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin (Studie LAF237A2308)

| Endpunkt<br>Merkmal<br>Subgruppe   | Therapiestrategie<br>Vildagliptin plus<br>Metformin |                                    | Therapiestrategie<br>Glimepirid plus<br>Metformin |                                    | Vildagliptin + Metformin vs.<br>Glimepirid + Metformin |                    |
|--|---|------------------------------------|---|------------------------------------|--|--------------------|
|  | N <sup>a</sup>                                      | Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N <sup>a</sup>                                    | Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI]   | p-Wert             |
| Nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien<br>(Blutzucker $< 50$ mg/dL)   |   |                                    |   |                                    |  |                    |
| Gesamt-<br>population  | 1539  | 34 (2,2)                           | 1520  | 266 (17,5)                         | 0,13 [0,09; 0,18]                                      | $< 0,001$          |
| HbA1c-<br>Ausgangswert   |   |                                    |   |                                    |  |                    |
| > 7 %  | 1051  | 16 (1,5)                           | 1011  | 158 (15,6)                         | 0,10 [0,06; 0,16]                                      | $< 0,001$          |
| < 7 %  | 488   | 18 (3,7)                           | 509   | 108 (21,2)                         | 0,17 [0,11; 0,28] <sup>b</sup>                         | $< 0,001$          |
|  |   |                                    |   |                                    | Interaktion  | 0,103 <sup>c</sup> |
| a: Intent-to-treat (ITT) Population: definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, die mindestens eine Efficacy-Untersuchung nach Studienbeginn (post-baseline) während der Zweifachtherapie hatten (Untersuchungen während der Notfallbehandlung wurden nicht berücksichtigt). |   |                                    |   |                                    |  |                    |
| b: RR eigene Berechnung, asymptotisch  |   |                                    |   |                                    |  |                    |
| c: eigene Berechnung   |   |                                    |   |                                    |  |                    |
| KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko   |   |                                    |   |                                    |  |                    |

Sowohl bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $< 7\%$  als auch bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$  traten nicht schwere Hypoglykämien statistisch signifikant häufiger unter Glimepirid als unter Vildagliptin auf. Die Effekte waren in beiden Gruppen wie auch in der Gesamtpopulation groß, allerdings zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion: Der Effekt war bei Patienten mit HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$  noch stärker ausgeprägt (RR: 0,10; 95 %-KI [0,06; 0,16]) als bei Patienten mit HbA1c-Wert  $< 7\%$  (RR: 0,17; 95 %-KI [0,11; 0,28]). Das absolute Hypoglykämierisiko war hingegen in beiden Behandlungsgruppen erwartungsgemäß bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $< 7\%$  größer als bei Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\geq 7\%$ .

Die Analysen zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien und der HbA1c-Werte zeigten für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $> 7\%$  (Abbildung 3, Abbildung 4) einen ähnlichen Verlauf wie in der Gesamtpopulation (Abbildung 1, Abbildung 2).

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie LAF237A2308 zum Endpunkt nicht schwere Hypoglykämien für Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$  bzw.  $< 7\%$  gleichermaßen herangezogen werden können.

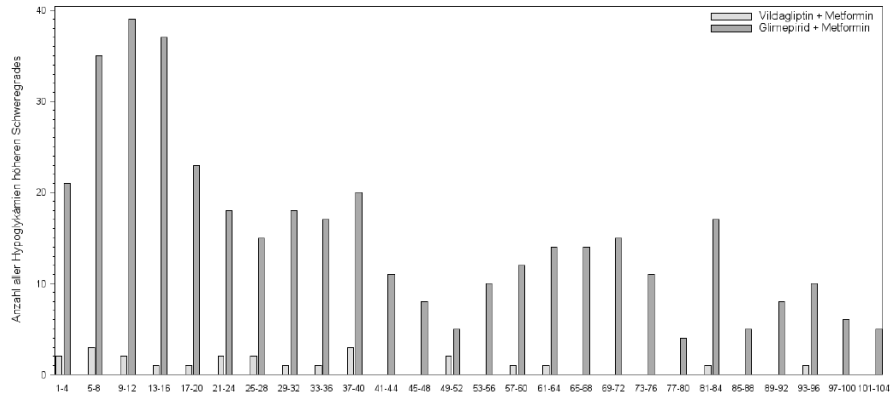


Abbildung 3: Verlauf der als „schwerwiegend“ oder „signifikant“ bezeichneten Hypoglykämien während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 – Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$

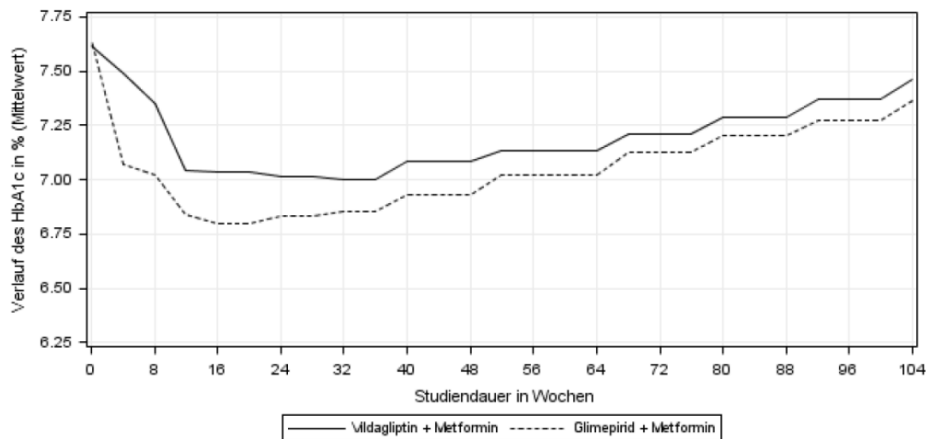


Abbildung 4: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 (ITT-Population, LOCF-Auswertung) – Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert  $\geq 7\%$

### 2.3 Teilpopulation mit konstanter Glimепirid-Dosis von 2 mg

Mit den Stellungnahmen hat der pU Auswertungen in einer Teilpopulation der Studie LAF237A2308 mit konstanter Glimепirid-Dosis von 2 mg/Tag (bzw. Glimепirid-Placebo von 2 mg/Tag) vorgelegt.

Das vom pU erklärte Ziel dieser Analysen ist zu zeigen, dass das gewählte Titrationsschema der Studie (von 2 mg/Tag auf 4 mg/Tag; von 4 mg/Tag auf 6 mg/Tag) keinen Einfluss auf die Studienergebnisse für Hypoglykämien hat, da die entsprechenden Effekte in der Teilpopulation mit konstanter Glimепirid-Dosierung vergleichbar zu denen der Gesamtpopulation sind.

Insgesamt wurde bei 263 Patienten im Studienarm mit Vildagliptin plus Metformin Glimепirid-Placebo in konstanter Dosis von 2 mg täglich gegeben, im Glimепirid-Arm erhielten 417 Patienten 2 mg Glimепirid täglich.

Die gruppierende Variable (Glimепirid-Dosis) stand nicht zu Studienbeginn fest, sondern ergab sich erst im Studienverlauf und war damit abhängig von der Behandlung. Dadurch lässt sich auch die deutliche Imbalance bezüglich der Patientenzahl zwischen den Gruppen erklären. Bei den vorgelegten Auswertungen dieser Teilpopulation handelt es sich demnach nicht mehr um einen randomisierten Vergleich von Vildagliptin mit Glimепirid, da die zu vergleichenden Gruppen auf Basis einer nicht-zufälligen Selbstselektion der Patienten (individuelles Therapieansprechen) gebildet wurden. Damit ist die Strukturgleichheit der Vildagliptin-Gruppe im Vergleich zur Glimепirid-Gruppe bei dieser Art der Auswertung nicht mehr gewährleistet und die Ergebnisse sind nicht mehr interpretierbar.



#### 2.4 HbA1c-adjustierte Analysen des Hypoglykämierisikos

Mit den Stellungnahmen hat der pU weitere Auswertungen vorgelegt, in denen er das Hypoglykämierisiko (zu Woche 18) von Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimperid plus Metformin in Abhängigkeit des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes untersucht.

Ziel der Analyse war es, das Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie nach Adjustierung für den zuletzt gemessenen HbA1c-Wert zu betrachten, um zu demonstrieren, dass der Vorteil von Vildagliptin bei Hypoglykämien unabhängig vom vorliegenden HbA1c-Wert ist.

Analysen der Hypoglykämien mit Adjustierung nach dem zuletzt gemessenen HbA1c-Wert sind nur bedingt dafür geeignet, Aussagen über Effekte der Therapien auf das Risiko von Hypoglykämien zu treffen. Dadurch, dass der adjustierende Faktor (der zuletzt gemessene HbA1c-Wert) eine Größe darstellt, die sich im Studienverlauf ergibt, unterliegen die Ergebnisse solcher (nach Verlaufswerten adjustierten) Analysen einem hohen Verzerrungspotenzial [2]. Ähnlich wie bei den Analysen der Teilpopulation mit konstanter Glimperid-Dosis von 2 mg ist nicht auszuschließen bzw. durch die Daten gezeigt, dass die Behandlung das adjustierende Merkmal (hier: zuletzt gemessener HbA1c-Wert) beeinflusst hat. Zusätzlich sind die vorliegenden Analysen auf den Zeitpunkt 18 Wochen nach Studienbeginn beschränkt. Darüber hinaus ist der HbA1c-Wert zwar für eine Einschätzung der mittleren Blutzuckersenkung im Studienverlauf geeignet und damit für die Beantwortung der Frage, ob von einer ähnlichen Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen über den Studienzeitraum ausgegangen werden kann. Er ist aber nicht als adjustierender Faktor auf individueller Patientenebene geeignet, da der aktuelle HbA1c-Wert eines Patienten nur bedingt Aussagen über den aktuellen Blutzuckerwert zulässt.

Im vorliegenden Fall sind die Studieneffekte bereits als unsicher anzusehen, da unklar ist, in welchem Ausmaß die unterschiedliche Blutzuckersenkung zum Unterschied bezüglich Hypoglykämien beigetragen hat. Die vom pU vorgelegten Analysen sind aus den oben genannten Gründen nicht geeignet, diese Unsicherheit zu verringern.

### 3 Datenquellen für die bewertete Studie

Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the long-term effect of treatment with LAF237 50 mg bid to glimepiride up to 6 mg daily as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: study LAF237A 2308; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Novartis. Weitere Unterlagen zu Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin: Zusatzauswertungen zu Studie LAF237A2308 [unveröffentlicht]. 2013.

Novartis. Zusatzauswertungen der Teilpopulation von Patienten mit konstanter 2 mg Glimepirid-Behandlung während der Studie LAF237A2308 [unveröffentlicht]. 2013.

Novartis. Zusatzauswertungen von Patienten mit Hypoglykämien pro Zeitintervall der Studie LAF237A2308 [unveröffentlicht]. 2013.

Novartis. Zusatzauswertungen der Teilpopulation von Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert von 7 und höher zu Beginn der Studie LAF237A2308 [unveröffentlicht]. 2013.

Novartis. Zusatzauswertungen zu den Studien LAF237A2308, LAF237A2310, LAF237A23135 und LAF237AFR03 [unveröffentlicht]. 2013.

Novartis Pharma. Vildagliptin (Galvus, Jalra, Xiliarx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; Diabetes mellitus Typ 2; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 25.03.2013 [Zugriff: 27.08.2013]. URI: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-303/2013-03-25\\_Modul4A\\_Vildagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-303/2013-03-25_Modul4A_Vildagliptin.pdf).

#### **4 Literatur**

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vildagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-16 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 12.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 178). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-16\\_Vildagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet* 2009; 374(9689): 511-513.

3. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2013-04-01-D-049 Vildagliptin**

Stand: Juni 2013

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

## Vildagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | <b>Monotherapie<br/>(wenn Diät/Bewegung nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen und Metformin ungeeignet ist)</b>   | <b>In Kombination mit anderen oralen Antidiabetika (Zweifach-/Dreifach-Therapie)</b>     | <b>In Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin</b>                     |
|--|--|--|---|
|  | Sulfonylharnstoffe (SH)<br>Sitagliptin, Vildagliptin<br>Repaglinid<br><br>Acarbose<br>Insulin  | SH<br>Metformin<br>Gliptine<br>Nateglinid<br>Inkretinmimetika<br><br>Acarbose<br>Insulin | SH<br>Metformin<br>Sitagliptin<br>Inkretinmimetika<br><br>Acarbose<br>Insulin |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.                             | nicht angezeigt  |  |   |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestehende Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2:</li> <li>- Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren (siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie):<br/>Metformin, SH zu bevorzugende Therapiestrategien<br/>Insulin, wenn angezeigt</li> <li>- Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a SGB V vom 21. Februar 2013</li> </ul> |  |   |

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

### Vildagliptin

#### zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

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

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beschluss über die Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin nach § 35a SGB V vom 2. Mai 2013</li> <li>- Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) nach § 35a SGB V vom 16. Mai 2013</li> <li>- Beschluss über die Nutzenbewertung von Dapagliflozin nach § 35a SGB V vom 6. Juni 2013</li> <li>- Verordnungsausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III</li> <li>- Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/ lang wirkende Insulinanaloge- AM-RL, Anlage III</li> </ul> |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | <i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>  |
| Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.                       | <p>Sulfonylharnstoffe (FB)</p> <p>Metformin (FB)</p> <p>Humaninsulin (FB)</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</li> </ul>         | <p>zu SH: Glibenclamid, Glimepirid;</p> <p>Gliquidon und Gliclazid spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle</p>  |

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

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname             | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)  |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                     |   |
| Vildagliptin<br>A10BH02<br>Galvus/Jalra/Xiliarx® | <p>Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,</li> <li>• einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,</li> <li>• einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.</li> </ul> <p>In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p> <p>Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p> |
| <b>Metformin</b><br>A10BA02                      | Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.   |
| <b>Sulfonylharnstoffe</b>                        |   |
| Glibenclamid<br>A10BB01                          | Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glibenclamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.   |
| Glimepirid<br>A10BB12                            | Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen.   |

|                      |   |
|----------------------|---|
| Gliquidon<br>A10BB08 | Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin. |
| Gliclazid<br>A10BB09 | Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität u. Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.  |

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

#### Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

|                        | Als Monotherapie  | In Kombination mit   |   |  |  |  |   |
|------------------------|---|--|---|--|--|--|---|
| Sitagliptin<br>A10BH01 | bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. | <b>Metformin</b> , wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen.                       | einem <b>Sulfonylharnstoff</b> , wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. | einem <b>Thiazolidindion</b> , wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken. | einem <b>Sulfonylharnstoff und Metformin</b> , wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken. | einem <b>Thiazolidindion und Metformin</b> , wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken. | <b>Insulin</b> , wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulin-dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken. |
| Saxagliptin<br>A10BH03 |   | <b>Metformin</b> , wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrol- | einem <b>Sulfonylharnstoff</b> bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-  | <b>Thiazolidindion</b> bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-  | einem <b>Sulfonylharnstoff und Metformin</b> , wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker                           |  | <b>Insulin</b> (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung,     |



|  |  |        |  |  |                               |  |  |
|--|--|--------|--|--|-------------------------------|--|--|
|  |  | liert. | Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. | Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. | cker nicht ausreichend senken |  | den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. |
|--|--|--------|--|--|-------------------------------|--|--|

### Inkretinmimetika

|                       | Als Monotherapie | In Kombination mit  |
|-----------------------|------------------|---|
| Exenatide<br>A10BX04  |                  | Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin/Sulfonylharnstoff/Thiazolidindionen/Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und Thiazolidindionen</li> </ul> bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.         |
| Liraglutid<br>A10BX07 |                  | Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen:<br>In Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff;</li> </ul> In Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.</li> </ul> |
| Lixisenatid           |                  | Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).  |

### Glinide

|                    |  |   |
|--------------------|--|---|
| Nateglinid A10BX03 |  | Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können. |
|--------------------|--|---|

|   |  |
|---|--|
| Repaglinid<br>A10BX02   | Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.  |
| <b>Glitazone (Thiazolidindione)</b>   | <i>Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie</i>  |
| <b>Alpha-Glukosidaseinhibitoren</b>   |  |
| z.B. Acarbose<br>A10BF01  | Diabetes mellitus Typ 2 wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde, auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin.   |
| <b>Insulin</b>  |  |
| Bspl. Humaninsulin  | Zur Behandlung des Diabetes mellitus.  |
| <b>Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)</b> |  |
| Dapagliflozin<br>A10BX09<br>Forxiga®  | Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:<br><br>Monotherapie:<br>Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.<br><br>Add-on-Kombinationstherapie:<br><br>In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).. |

Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Fachinformationen

## Systematische Recherche:

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

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

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

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Vildagliptin ( Ø-Difference: -0.7 (95%: -0.8, -0.6); p&lt;0.00001 / -0.6 (95%KI: -0.07,-0.05); p&lt;0.00001).</p> <p>- Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika</u>: Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [Ø-Differenz: 0.33 (95%KI: 0.18-0.48; p= 0.000020) / 0.30 (95%KI: 0.14-0.46; p&lt;0.00001)].</li> <li>○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika</u>: Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (Ø-Differenz: -0.40; 95%KI: -0.47;-0.33; p&lt;0.00001); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>Nebenwirkungen</u>: Statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin (RR: 1.15; 95%KI: 1.02-1.31,P=0.03) gegenüber den Vergleichstherapien, nicht aber unter Vildagliptin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hinsichtlich Therapieabbruchs aufgrund schwerer Nebenwirkungen und ernste Nebenwirkungen.</li> <li>● <u>Gewicht</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo</u>: Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin ( Ø -Difference: 0.7 kg; 95%KI: 0.3-1.1; p= 0.0002 / 0.8 kg; 95%KI: 0.2-1.3; p=0.009).</li> <li>○ <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie)</u>: In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktion auf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin ( Ø-Differenz: Sitagliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; p=0.012 / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; p=0.0089).</li> </ul> </li> </ul> |
|  | <p><u>Kommentar der Autoren</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hohe Heterogenität: Japanische Studien, viele unterschiedliche Substanzen bei Vergleich von DPP-4 Inhibitoren in Kombination mit anderen Kombinationstherapien, Unterschiede im Patientenkollektiv (vorbehandelte vs. nicht-vorbehandelte Patienten).</li> <li>● Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen.</li> <li>● Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.</li> </ul>  |

## Systematische Reviews

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

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c. We found that most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, and repaglinide) reduced HbA1c to a similar degree, by about 1 absolute percentage point when compared with baseline values, after 3 or more months of treatment.</li> <li>• Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy (by about 0.4 absolute percentage points).</li> <li>• Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than was metformin monotherapy (by about 1 absolute percentage point). Most combinations of metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones had similar efficacies in lowering HbA1c. Although we included comparisons with the GLP-1 agonists, we graded the evidence for these comparisons as insufficient or low; therefore, we were limited in our ability to draw firm conclusions about their effectiveness.</li> <br/> <li>• Weight. Diabetes medications varied in terms of their effects on body weight. Notably, weight change was small to moderate, generally less than 2 kg between baseline and final values. Unlike thiazolidinediones or sulfonylureas, metformin was not associated with weight gain, with a mean difference of about -2.6 kg between metformin and the other drugs, in trials that lasted more than 3 months but generally less than 1 year. Although placebo-controlled trials of metformin were excluded from this review, we know from the 2007 evidence report that metformin was the GLP-1 agonists were associated with a relative weight change of about 2.5 kg.</li> <br/> <li>• Lipids. The effects on lipid levels varied across medication type, but most were small to moderate (changes of about 0.5 mg/dL to 16 mg/dL for LDL, 0.5 mg/dL to 4 mg/dL for highdensity lipoprotein [HDL], and 0 mg/dL to 33 mg/dL for triglycerides [TG]), in studies that generally lasted between 3 and 12 months.</li> <li>• Metformin had favorable effects on all the lipid classes: It decreased LDL more effectively than did sulfonylureas, rosiglitazone, or pioglitazone, and it decreased TG more efficiently than sulfonylureas or rosiglitazone. However, pioglitazone was more effective than metformin in decreasing TG. The addition of rosiglitazone to metformin increased LDL and HDL but also increased TG when compared to metformin monotherapy and to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of pioglitazone to metformin also increased HDL but decreased TG when compared to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of DPP-4 inhibitors to metformin did not have an effect on HDL in comparison with metformin monotherapy.</li> <li>• We noted that one medication or class may have favorable effects on one lipid outcome and unfavorable effects on another lipid outcome. For instance, rosiglitazone was less effective than pioglitazone in decreasing LDL, and it increased HDL to a lesser extent than did pioglitazone, but both favorably decreased TG.</li> <br/> <li>• <b>Key Question 2.</b> In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of the treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes? (All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy)</li> </ul> |
|--|--|

- Although we identified 41 new studies in addition to the 25 studies included in the 2007 evidence report, the new studies were generally of short duration (less than 1 year) and had few long-term events (such as deaths and cardiovascular disease), making any estimates of risk difference very imprecise. Therefore, most comparisons for this key question had a low strength of evidence.
- 
- Metformin was associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular disease mortality than were sulfonylureas. However, the evidence was limited by inconsistency between the trials and observational studies and the overall low precision of the results, due to the rarity of events. Data from the 2007 evidence report also showed that treatment with metformin was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality when compared with any other oral diabetes agent or placebo, although the results for all-cause mortality and cardiovascular morbidity were not significant.
- We found few studies with the newer DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, but overall the evidence on these newer agents was insufficient to allow us to make any meaningful conclusions. Few studies included insulin added to oral medications or compared other two-drug combination therapies.
- Few studies addressed microvascular outcomes of nephropathy, retinopathy, or neuropathy. We found moderate strength of evidence that pioglitazone is better than metformin at reducing short-term nephropathy, based on two short-duration RCTs. Only three comparisons were included for the outcome of neuropathy, and these studies were limited by their small sample sizes and poorly defined outcomes. We did not identify any studies for the outcome of retinopathy.
- **Key Question 3** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of the treatment options in terms of the following adverse events and side effects? (Hypoglycemia, Liver injury, Congestive heart failure, Severe lactic acidosis, Cancer, Severe allergic reactions, Hip and non-hip fractures, Pancreatitis, Cholecystitis, Macular edema or decreased vision, Gastrointestinal side effects)
- This Key Question was addressed by 107 studies.
- Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione.
- Congestive heart failure. Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results,



|  |  |
|--|--|
|  | <p>or the low quality of the studies.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinal side effects. Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy.</li> <li>•</li> <li>• Other adverse events. We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results.</li> <li>• We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea.</li> <li>• We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Key Question 4</b> Do the safety and effectiveness of these treatment options</li> <li>• (see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2</li> <li>• diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality,</li> <li>• hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes?</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Twenty-eight studies applied to Key Question 4.</li> <li>• We found that when compared to men, women taking rosiglitazone either as monotherapy or in combination were at higher risk for bone fractures than were those taking metformin alone or in combination with sulfonylureas.</li> <li>• However, for the majority of comparisons, the available studies did not have sufficient power to allow for subgroup analyses, and few studies occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anmerkungen der Autoren</li> </ul> <p>Overall, few studies contained sufficient data on event rates to make it possible to analyze major clinically important adverse events and long-term complications of diabetes.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy.</li> <li>2. Few studies used standard measures for diabetic nephropathy and kidney function, such as estimated glomerular filtration rate, or clinical outcomes, such as time to dialysis, as outcomes in their comparisons of these medications.</li> <li>3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other</li> </ol> |
|--|--|

|  |  |
|--|--|
|  | medications.   |
| <p>Monami, 2009 [31]</p> <p>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes:</p> <p>A meta-analysis of randomized clinical trials</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>• Meta-analyse von RCTs zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2</li> <li>• Methodik</li> </ul> <p>Suchzeitraum der systematische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert)</p> <p>Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p>Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin)</p> <p>Beobachtungsdauer &gt;12 Wochen</p> <p>Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien)</p> <p>Endpunkte: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen</p> <p>Eingeschlossene Studien: 41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte)</p> <p>Ergebnisse (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden):</p> <p><u>HbA1c Wert</u><br/> Sitaagliptin und Vildagliptin zeigten eine stat. signifikante Reduktion des HbA1c Wertes (bei publizierten Studien, Trend bei unpublizierten Studien), wenn verglichen wurde gegen Placebo (publizierte Studien: -0.70 (-0.80, -0.59); p&lt;0.001 / unpublizierte Studien (basierend auf 4 Studien): -0.68 (-1.57-0.21); p= 0.21). Zu Saxagliptin keine separate Analyse, da nur eine Studie vorhanden.</p> <p>Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo.<br/> In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion.<br/> Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur eine Studie verfügbar war.</p> <p><u>Körpergewicht</u><br/> DPP-4 Inhibitoren zeigten keinen stat. signifikanten Effekt auf den BMI, wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde jedoch eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren erreicht, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion (-0.2 (-0.3,-0,1) kg/m<sup>2</sup>; p=0.008).<br/> Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt, waren keine Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich.</p> <p><u>Hypoglykämie</u><br/> Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Sitaagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden.</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion.</p> <p>Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwer Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (alle behandelt mit Sulfonylharnstoffen). Keine schweren Hypoglykämien unter Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo). Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf.</p> <p><u>Andere Nebenwirkungen</u><br/>DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidinedion.</p> <p>Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz (Sulfonylharnstoff: 0.64; 95%KI: 0.51-0.80; p&lt;0.001; N= 2 Studien / Alpha-Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p&lt;0.001; N= 2 Studien). Bei Metformin zeigte sich ein grenzwertiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-1.00; p= 0.050).</p> <p>Keine Unterschiede hinsichtlich des <u>Mortalitätsrisikos</u> zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien.</p> <p>Keine Unterschiede hinsichtlich <u>kardiovaskulärer Ereignisse</u> zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien.</p> <p>Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.</p> |
| <p>Belsey, 2008 [4]</p> <p>Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>• The aim of this study was to quantify the effect of a sulphonylurea on glycaemic control and the risk adverse events when incorporated into the treatment regimen of patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin.</li> <li>• Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 die eine zusätzliche Sulfonylharnstoff Therapie bekamen.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik</li> </ul> <p>Systematischen Literaturrecherche (keine Angabe zum Zeitraum)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Population: Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle nach einer max. (Mono-)Behandlung mit Metformin</li> <li>• Endpunkte: HbA1c-Wert, FPG (fasting plasma glucose), Hypoglykämierate, Gewichtszunahme</li> </ul>  |

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiendauer: mind. 12 Wochen</li> <li>• Ergebnisdarstellung (6 RCTs eingeschlossen mit N=1363 Patienten) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>HbA1c / FPG</u>: Es zeigte sich ein durchschnittlicher Unterschied des HbA1c-Wertes um 0.91% (0.71-1.11; p= 0.00011) und ein durchschnittlicher Unterschied des FPG von 1.8 mmol/l (95%KI: 1.1-2.5; p= 0.0026), wenn gegen den Ausgangswert verglichen wird. Die HbA1c Reduktion bewegte sich in einem Bereich von 0.57-1.50 %.</li> <li>• <u>Hypoglykämie</u>: Der Anteil Patienten die eine symptomatische Hypoglykämie berichteten lag zwischen 10.9% und 72.5%, bei jedoch stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (p&lt;0.00001). Es zeigte sich in der gepoolten Analyse ein stat. signifikant vermehrtes Auftreten an Hypoglykämien unter Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber den anderen Vergleichstherapien [(basierend auf 2 Studien mit Metformin allein als Vergleichstherapie, basierend auf 2 Studien mit Vergleichstherapie Sitagliptin oder Vildagliptin, basierend auf einer Studie mit Nateglinid) (OR: 5.3; 95%KI: 1.7-16.3; p= 0.03)].</li> <li>• <u>Gewichtszunahme</u>: Keine gepoolte Analyse möglich. Zwei Studien mit Vergleichstherapie Metformin: Gewichtsreduktion unter Metformin zu verzeichnen. Studien zu Sitagliptin zeigten einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht und zwei Studien mit Thiazolidindion als Vergleichstherapie, zeigten eine Gewichtszunahme unter Thiazolidindion.</li> <li>•</li> </ul> </li> <li>• Anmerkungen der Autoren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit Metformin war zwischen den Studien <u>und</u> zwischen den Patienten in den Studien unterschiedlich.</li> <li>• Unterschiede in Einschlusskriterien der Studien: Stat. signifikante Unterschiede in Ausgangs- HbAc1 und FPG-Wert der Patienten (p&lt;0.00001).</li> <li>• Keine Aussagen/Studien zu Sulfonylharnstoff Monotherapie oder wenn Sulfonylharnstoffe in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika <u>außer Metformin</u> gegeben wird.</li> <li>• Ergebnisse in dem Review waren nicht immer die primären Endpunkte der Studien.</li> </ul> </li> </ul> |
| <p>Monami ,2008 [32]</p> <p>Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aim of the present meta-analysis is to collect available information on the efficacy of different hypoglycemic drugs, in combination with metformin, in patients failing to metformin, or to other oral monotherapies.</li> </ul> </li> <li>• Methodik <p>Systematische Literatursuche bis 2007</p> <p><u>Voraussetzung</u>: Therapieversagen einer vorherigen oralen hypoglykämischen Therapie</p> <p><u>Vergleichstherapien</u>: RCTs verschiedener oraler Antidiabetika im Vergleich zu Placebo oder einer anderen aktiven Substanz in Kombination mit Metformin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfonylharnstoffe (5 Studien)</li> </ul> </li> </ul>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alpha-Glukosidase Inhibitoren (N= 5 Studien)</li> <li>• Thiazolidione (N= 3 Studien)</li> <li>• Glinide (N= 2 Studien)</li> <li>• GLP-1 Agonisten (N= 1 Studie)</li> </ul> <p><u>Endpunkt:</u> HbA1c-Wert</p>  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung</li> </ul> <p>Es wurde insgesamt 27 RCTs eingeschlossen. 16 Placebo-kontrollierte Studien und 11 Studien die zwei aktive Vergleichstherapien verglichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Placebo-kontrollierte Studien verschiedener oralen Antidiabetika plus Metformin:</u><br/>Reduktion des HbA1c Wertes lag bei 0.85 (0.78-0.94) unter Sulfonylharnstoff; 0.42 (0.40-0.44) unter Thiazolidione und bei 0.61 (0.55-0.67%) unter Alpha-Glukosidase Inhibitoren (kombinierte Analyse). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nach Anpassung des Ausgangs-HbA1c-Wertes, war die Reduktion stat. signifikant größer unter den Sulfonylharnstoffen als unter den Thiazolidinone (p&lt;0.005). Dennoch zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und den Alpha-Glukosidase Inhibitoren bzw. zwischen den Alpha-Glukosidase Inhibitoren und den Thiazolidinone.</li> <li>○ Stat. Analyse zu GLP-1 nicht möglich (Nur eine Studie vorhanden).</li> <li>○ <u>Separate Analyse zu Patienten mit Metformin Monotherapieversagen:</u> Therapieeffekt von Sulfonylharnstoffen (-0.54; 95%KI: -0.51;-0.59) nicht stat. signifikant unterschiedlich zu Alpha-Glukosidase Inhibitoren (-0.61; 95%KI: -0.55;-0.67). Die anderen Therapien konnten nicht stat. analysiert werden.</li> </ul> </li> <li>• <u>Studien zum Vergleich zwei aktiver Vergleichstherapien:</u> Sulfonylharnstoffe zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit (p&lt;0.005) gegenüber Thiazolidinone hinsichtlich der Reduktion des HbA1c-Wertes mit einem Unterschied von 0.17% (0.16; 0.18; kombinierte Analyse). Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und Insulin hinsichtlich einer Reduktion des HbA1c-Wertes berichtet.</li> <li>• <u>6 Studien bei Patienten mit Metformin Monotherapie Versagen:</u> Sulfonylharnstoffe zeigten eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des HbA1c-Wertes als Thiazolidinone (0.24%; 95%KI: 0.23-0.25; p&lt;0.001).</li> </ul> |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anmerkungen der Autoren</li> <li>• Beschränkte Anzahl an RCTs zu einem Therapieversagen mit Metformin.</li> <li>• Unterschied in: HbA1c-Wert zu Beginn und Krankheitsdauer.</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phung, 2010 [36]</li> </ul> <p>Effect of Non-insulin Antidiabetic Drugs Added</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>• To determine the comparative efficacy, risk of weight gain, and hypoglycemia associated with noninsulin antidiabetic drugs in patients with type 2 DM not controlled by metformin alone.</li> </ul> <p>Methodik</p>   |

|  |   |
|--|---|
| <p>to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes</p>  | <p>Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010</p> <p>Vergleich: orale Antidiabetika vs. Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin</p> <p>Population: Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde.</p> <p>RCT mit. 12 bis 52 Wochen Beobachtungsdauer</p>  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung</li> <li>• Es wurden 27 RCTs eingeschlossen (N= 11198 Patienten)</li> <li>•</li> </ul> <p>Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CrI:0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazolidinedione (0.85; CrI: 0.66-1.08); AGIs (0.64; CrI: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; CrI: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; CrI: 0.65-1.30)] zeigen ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn verglichen wird gegen Placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Baseline HbA1c Wert &lt; 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion und DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>○ <u>Baseline HbA1c Wert &gt; 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten.</li> <li>○ <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion und Dpp-4 Inhibitoren.</li> <li>○ <u>Dauer &gt; 24 Wochen:</u> Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten.</li> </ul> <p>Thiazolidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CrI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CrI: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17).</p> <p>GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert.</p> <p>Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CrI: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; CrI: 2.12-41.52). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Van Avendonk, 2009 [39]</li> </ul> <p>Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> </ul> <p>To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• Methodik</li> </ul> <p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008</p>  |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>Vergleich: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika<br/>(Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien)</p> <p>Endpunkte: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen</p> <p>Follow-Up von mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung<br/>Es wurden 78 RCTs identifiziert. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und /oder Sulfonylharnstoff zeigt einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und gleichzeitig geringerer Gewichtszunahme, Insulin Bedarf und Hypoglykämien wenn gegen Insulin Monotherapie verglichen wird.</li> <li>• Langwirksame Insulin Analoga in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika sind mit gleichwertiger glykämischen Kontrolle und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden, wenn verglichen wird mit NHP Insulin.</li> <li>• Es wurde eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksame Insuline (einmal täglich), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen unter Premix Insulin Therapie.</li> <li>• Premix Analoga verglichen mit Premix Humaninsulin zeigen einen gleichwertigen Effekt auf den HbA1c-Wert, bei gleichzeitig niedrigerem postprandialen Glukoselevel und ohne einen negativen Effekt auf das Körpergewicht oder hypoglykämischen Ereignissen.</li> </ul> </li> <li>• Anmerkungen der Autoren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen.</li> <li>• Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.</li> </ul> </li> </ul> |
|   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bousageon, 2012 [6]<br/><br/>Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung <ul style="list-style-type: none"> <li>• The aim was to review all available evidence to evaluate the risk-to-benefit balance of metformin in T2DM patients based on cardiovascular morbidity and mortality using a systematic review and meta-analysis of controlled trials.</li> </ul> </li> <li>• Methodik <ul style="list-style-type: none"> <li>• systematische Literaturrecherche 1950- Juli 2010</li> <li>• <u>Population</u>: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</li> <li>• <u>Vergleich</u>: Metformin vs Diät allein, vs Plazebo, vs Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie</li> <li>• <u>Endpunkte</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• Sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung (basierend auf 13 Studien mit N= 13,110 Patienten):</li> <li>• Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo.</li> <li>• Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität</li> <li>• Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin.</li> <li>• Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I<sup>2</sup> = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anmerkungen der Autoren und Hinweise durch FBMed:</li> <li>• Wenige Studien in der Metaanalyse</li> <li>• Allgemein wenige Ereignisse</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deacon, 2012 [8]</li> </ul> <p>Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta-analysis</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>•</li> <li>• The aim of this study was to compare improvements in glycaemic control and changes in body weight, as well as adverse events, in comparable studies with incretin-based therapy as add-on to metformin.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik</li> <li>• Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011</li> <li>• Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</li> <li>• Vergleich: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie</li> <li>• Studiendauer: 16-30 Wochen</li> <li>• Endpunkte: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung (basierend auf 21 Studien):</li> <li>• Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren</li> <li>• In allen Studien zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich des HbA1c-Wertes. Diese Reduktion war stat. signifikant größer unter einer Therapie mit langwirksamen GLP-1 Agonisten, im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen (beide &lt;0.001).</li> <li>• Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>• Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatid gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatid BID oder DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide &lt;0.001).</li> <li>• Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduk-</li> </ul> |



|  |  |
|--|--|
|  | <p>tion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf.</li> </ul> <p>Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden.</li> <li>• Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Goossen, 2012 [20]</li> </ul> <p>Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> </ul> <p>A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2 diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik</li> </ul> <p>Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011<br/> Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2<br/> Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo, vs. Gliptin, vs. anderes Antidiabetikum<br/> Studiendauer &gt;18 Wochen<br/> Endpunkte: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung (basierend auf 67 RCTs; davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin):</li> <li>• Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum.</li> <li>• Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) -bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin.</li> <li>• Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, solange diese nicht mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Insulintherapie kombiniert wurden. Bei einer Kombination aus Sitagliptin oder Linagliptin mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn verglichen wird gegenüber Placebo (RR 1.86; 1.46-2.37).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed</li> <li>• Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt.</li> <li>• Allgemein wenige Ereignisse in den Studien.</li> <li>• Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmingsen,</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
| <p>2012 [21]</p> <p>Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• To compare the benefits and harms of metformin and insulin</li> <li>• versus insulin alone as reported in randomised clinical trials of patients</li> <li>• with type 2 diabetes.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik</li> <li>• Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</li> <li>• Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</li> <li>• Vergleich: Metformin und Insulin vs. Insulin alleine (mit oder ohne Placebo)</li> <li>• Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Endpunkte: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• Sekundäre Endpunkte: Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Erkrankungen gemessen als Kombinationsendpunkt und als Einzelendpunkte (nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle, abdominale Aorta Aneurysmen, Amputation der lower extremity, kardiale und periphere Revaskulation, Bestätigung und Progression einer Nephropathie, Nierenerkrankung (Endstadium), Bestätigung und Progression einer Retinopathie, oder Fotokoagulation der Netzhaut); Nebenwirkungen, Krebs, Lebensqualität, Kosten der Intervention, Insulin Dosis, glykämische Kontrolle, Gewicht und Blutdruck</li> </ul> </li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung (basierend auf 23 Studien mit N= 2117 Patienten):</li> <li>• Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität.</li> <li>• Es zeigten sich stat. signifikant mehr schwere Hypoglykämien unter einer Metformin und Insulin Therapie, wenn verglichen wird gegen Insulin alleine (2.83; 1.17-6.86).</li> <li>• Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (-0.60%, 95% KI: -0.89; -0.31, p&lt;0.001), Gewichtszunahme (-1.27, 95% KI: -2.07; -0.47, p=0.002) und einer Insulin Dosisreduktion ( 18.65 U/Tag, 95% KI: -22.70; -14.60, P&lt;0.001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed</li> <li>•</li> <li>• Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential.</li> <li>• Hohe Heterogenität zwischen den Studien.</li> <li>• Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten.</li> <li>• Studien teilweise von kurzer Dauer.</li> <li>• Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.</li> <li>•</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karagiannis, 2012 [30]</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>•</li> <li>• To assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4</li> </ul>  |

|   |  |
|---|--|
| <p>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• (DPP-4) inhibitors compared with metformin as monotherapy, or with</li> <li>• other commonly used hypoglycaemic drugs combined with metformin,</li> <li>• in adults with type 2 diabetes mellitus.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik</li> <li>•</li> <li>• Systematische Literaturrecherche 1980-2011</li> <li>•</li> <li>• Population: Erwachsene mit Diabetes Mellitus Typ 2</li> <li>•</li> <li>• Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM</li> <li>•</li> <li>• Endpunkte:</li> <li>• Primäre Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes</li> <li>• Sekundäre Endpunkte: Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von &lt;7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, upper respiratory infection, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle</li> <li>•</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung (basierend auf 19 Studien mit N= 7136 Patienten):</li> <li>•</li> <li>• HbA1c: Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes (WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie.</li> <li>• Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, -0.07 - 0.24)<br/>Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von &lt;7%; jedoch in Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfonylharnstoffen (WMD: -1.92, -2.34; -1.49) als auch Pioglitazon (-2.96, -4.13; -1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18).</li> <li>• Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hypoglykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen.</li> <li>• Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon.</li> <li>• Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>• Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oder Harnwegsinfektionen</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anmerkungen der Autoren und Hinweise durch FBMed</li> <li>• Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>• Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien.</li> <li>• Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aroda, 2012 [2]</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> </ul>  |

|   |   |
|---|---|
| <p>Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors:<br/>Meta-Analysis and Systematic Review</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Methodik</li> </ul> <p>Systematische Literaturrecherche 1990-2011</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> Wirksamkeit von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren (zum Ausgangswert)</p> <p><u>Endpunkte:</u> HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p>Studiendauer &gt; 12 Wochen</p> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 80 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Allgemein: Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% - 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% - 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben.</li> <li>Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren).</li> <li>Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatid (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatid (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin.</li> <li>Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei &gt;-2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren).</li> </ul> <p>Anmerkungen der Autoren und Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht</li> <li>Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien</li> <li></li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>CADTH, 2010 [7]</li> </ul> <p>Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fragestellung</li> </ul> <p>What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in children and adults with type 2 diabetes mellitus treated with a combination of metformin and sulfonylureas who require additional or alternative glucose-lowering therapy due to inadequate glycemic control on existing therapy or intolerable adverse effects/contraindications to metformin and/or sulfonylureas?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li></li> <li>Methodik</li> </ul>   |

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <p>Metformin and a Sulfonylurea</p> | <p>Suchzeitraum: 1980-2009</p> <p>Population: Patienten, die unzureichend eingestellt sind oder eine Unverträglichkeit gegen Metformin/ Sulfonylharnstoff aufweisen</p> <p>Studien: aktive oder nicht-aktive RCTs, mind. 4 Wochen Beobachtungszeitraum</p> <p>Endpunkte: HbA1C, Hypoglykämien, Gewicht, BMI, Zufriedenheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, langfristige Komplikationen des Diabetes Mellitus,</p> <hr/> <p>• Ergebnisdarstellung</p> <p>The systematic review of third-line antidiabetes drugs included 33 unique RCTs (reported in 36 full-text articles). We identified evidence for the following drug classes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alpha-glucosidase inhibitors (four RCTs),</li> <li>• meglitinides (one RCT),</li> <li>• TZDs (nine RCTs),</li> <li>• DPP-4 inhibitors (one RCT),</li> <li>• 41 GLP-1 analogues (six RCTs),</li> <li>• basal insulin (18 RCTs), bolus insulin (one RCT), and biphasic insulin (12 RCTs).</li> </ul> <p>The evidence within these eight drug classes was further stratified based upon the following three scenarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• addition of a third-line agent while continuing metformin and sulfonylurea</li> <li>• treatment with a third-line agent upon discontinuation of metformin or sulfonylurea (but not both)</li> <li>• treatment with a third-line agent upon discontinuation of both metformin and sulfonylurea (e.g., insulin monotherapy).</li> </ul> <p>The first scenario was the most common amongst the included RCTs, with RCTs reporting comparisons of interventions added onto existing metformin and sulfonylurea therapy.</p> <p><b>Long-term complications of diabetes:</b></p> <p>There were no adequately powered RCTs evaluating the comparative efficacy of any class of thirdline antidiabetes drug for reducing clinically important long-term complications of diabetes. Longerterm studies with larger sample sizes are required to determine if any of the agents have an advantage over another in limiting diabetes-related complications.</p> <p><b>Hemoglobin A1C:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compared with metformin and a sulfonylurea alone, basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, or bolus in-</li> </ul> |
|-------------------------------------|---|

|  |   |
|--|---|
|  | <p>ulin combined with metformin and a sulfonylurea produced statistically significant reductions in A1C (range: -0.9% to -1.2%), but meglitinides and alphaglucoisidase inhibitors did not. Biphasic insulin was also effective in reducing A1C (-1.9%) when given in combination with metformin alone (i.e., patients ceased taking sulfonylureas).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There were no statistically significant differences in A1C reductions between basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, and bolus insulin.</li> <li>• The amount and quality of evidence was insufficient to draw conclusions regarding the relative efficacy of the add-on, partial-switch, and switch regimens in the initiation of insulin.</li> </ul> <p><b>Body weight:</b></p> <p>When added to metformin and sulfonylurea therapy, treatment with basal insulin, biphasic insulin, bolus insulin, and TZDs was associated with statistically significantly greater increases in body weight than treatment with metformin and sulfonylurea alone. DPP-4 inhibitors, and alpha-glucoisidase inhibitors were not associated with significant weight gain, and GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss.</p> <p><b>Hypoglycemia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TZDs, GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors, and basal insulin were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea.</li> <li>• The various insulin-containing strategies were typically associated with a greater risk of overall hypoglycemia relative to other active comparators.</li> <li>• Biphasic and bolus insulins were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than basal insulin.</li> <li>• Events of severe and nocturnal hypoglycemia were relatively rare for all drug classes, limiting the ability to make meaningful comparisons between drug classes.</li> </ul> |
|--|---|

## Leitlinien

|   |   |
|---|---|
| <p>Nationale VersorgungsLeitlinie<br/>Therapie des Typ-2-Diabetes -Kurzfassung<br/>(Version 1.0<br/>13. März 2013) [35]</p> | <p>Derzeit liegt ausschließlich die Kurzfassung vor. Die Langfassung ist für 2013 angekündigt. Zu den Details der Methodik/Suchstrategie wird auf den Methodenreport verwiesen, der zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Synopse (April 2013) noch nicht veröffentlicht ist.</p> <p>„Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (<a href="http://www.versorgungsleitlinien.de">www.versorgungsleitlinien.de</a>), soweit möglich an der Einteilung</p> |
|---|---|

nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).“

| Empfehlungs-grad | Beschreibung      | Formulierung   | Symbol |
|------------------|-------------------|----------------|--------|
| A                | Starke Empfehlung | „soll“         | ↑↑     |
|                  |                   | „soll nicht“   | ↓↓     |
| B                | Empfehlung        | „sollte“       | ↑      |
|                  |                   | „sollte nicht“ | ↓      |
| 0                | Offen             | „kann“         | ↔      |

Orale Antidiabetika **mit** gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte

#### Metformin

Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Plasmaglukosekontrolle sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM).

Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten.

#### Sulfonylharnstoffe (SH)

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

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

Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diese Wirkstoff aufweisen. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.

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

#### Alpha-Glukosidasehemmer

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

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

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

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

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

#### SGLT2 – Inhibitoren (Gliflozine)

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

Dapagliflozin wurde als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren Ende 2012 in Deutschland auf den Markt gebracht, Die Substanz wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Dapagliflozin ist zugelassen für die Monotherapie bei Unverträglichkeit / Kontraindikationen von Metformin sowie in Kombination mit anderen antihyperglykämisch wirkenden Substanzen inklusive Insulin. Auf Grund des Wirkmechanismus hat Dapagliflozin kein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko. Bei Kombination mit hypoglykämisierenden Substanzen (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) muss deren Dosierung angepasst werden.

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen als:

- Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird;



|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Add-on-Kombinationstherapie in Kombination mit anderen blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.</li> </ul> <p>Dapagliflozin kann nach Aussage der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als Mittel der 3. Wahl eingesetzt werden, wenn Metformin oder Glibenclamid als Monotherapie oder die Kombination von Metformin und Glibenclamid nicht angezeigt sind oder nicht vertragen werden.</p> <p>Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat für Dapagliflozin bisher keine Zulassung erteilt. Die FDA verlangt die Vorlage weiterer Daten, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dapagliflozin besser beurteilen zu können.</p> <p><u>Glinide</u></p> <p>Erkenntnisse zum klinischen Nutzen über die Wirkung auf klinische Endpunkte liegen für Glinide nicht vor.</p> <p>Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.</p> <p><u>Glitazone (Thiazolidendione)</u></p> <p>Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profiles am 01. 11. 2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden.</p> |                        |  |    |  |
|---|---|------------------------|--|----|--|
| <p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2009</p> <p>Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes Mellitus [3]</p> | <p>Angaben zur Methodik finden sich im kurzgefassten „Leitlinien-Report zur Methodik“, keine Angaben zum Suchzeitraum der Literaturrecherche</p> <table border="1" data-bbox="622 1796 1442 2060"> <thead> <tr> <th colspan="2">Kategorien zur Evidenz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>↑↑</td> <td>Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.</td> </tr> </tbody> </table>   | Kategorien zur Evidenz |  | ↑↑ | Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt. |
| Kategorien zur Evidenz  |   |                        |  |    |  |
| ↑↑  | Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.  |                        |  |    |  |

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

|   | <p><u>Glinide</u> senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie den HbA1c-Wert. Die HbA1c- Senkung von Repaglinid entspricht derjenigen durch Glibenclamid, Gliclazid und Glibornurid. (↑↑)</p> <p>Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeituntersuchungen liegen derzeit nicht vor. (↔)</p> <p><u>Glitazone</u> (<i>Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet</i>)</p> <p><u>Gliptine</u> (Dipeptidyl- Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren)</p> <p>In 12- bis 24-wöchigen plazebokontrollierten Studien führten Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer signifikanten Reduktion von Nüchternblutzucker und HbA1c. (↑↑)</p> <p>Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/ Mortalität liegen für Gliptine nicht vor. (↔)</p> <p><u>Alpha-Glukosidase-Hemmer</u>: Die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukosenüchternwert und das HbA1c reduziert. (↑↑)</p> <p>Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie z. B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern für Alpha-Glukosidase-Hemmer nicht belegt. (↔)</p> |                    |  |     |  |    |   |    |   |     |   |
|---|--|--------------------|--|-----|--|----|---|----|---|-----|---|
|   |  |                    |  |     |  |    |   |    |   |     |   |
| <p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010</p> <p>[38]</p> <p>Management of diabetes - A national clinical guideline</p> | <p>Recherche im Suchzeitraum 2004-2008 (Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)</p> <table border="1" data-bbox="622 1518 1471 2027"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="622 1518 1471 1624">LEVELS OF EVIDENCE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="622 1624 750 1706">1++</td> <td data-bbox="750 1624 1471 1706">High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td data-bbox="622 1706 750 1792">1+</td> <td data-bbox="750 1706 1471 1792">Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td data-bbox="622 1792 750 1874">1-</td> <td data-bbox="750 1792 1471 1874">Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td data-bbox="622 1874 750 2027">2++</td> <td data-bbox="750 1874 1471 2027">High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> </tbody> </table>  | LEVELS OF EVIDENCE |  | 1++ | High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias | 1+ | Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias | 1- | Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias | 2++ | High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal |
| LEVELS OF EVIDENCE  |  |                    |  |     |  |    |   |    |   |     |   |
| 1++   | High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias   |                    |  |     |  |    |   |    |   |     |   |
| 1+  | Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias  |                    |  |     |  |    |   |    |   |     |   |
| 1-  | Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias  |                    |  |     |  |    |   |    |   |     |   |
| 2++   | High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal  |                    |  |     |  |    |   |    |   |     |   |

|   |   |
|---|---|
| 2 <sup>+</sup>  | Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal   |
| 2 <sup>-</sup>  | Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal   |
| 3   | Non-analytic studies, eg case reports, case series  |
| 4   | Expert opinion  |
| GRADES OF RECOMMENDATION  |   |
| A   | At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results |
| B   | A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>   |
| C   | A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>  |
| D   | Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>+</sup>  |
| Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes  |   |
| <u>Metformin:</u>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A)</li> </ul>   |   |
| <u>Sulfonylharnstoffe:</u>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfonylharnstoffe sollten bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A).</li> </ul> |   |
| <i>(Thiazolidinedione: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))</i>  |   |
| <u>DPP-4 Inhibitoren:</u>   |   |

|   |  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A)</li> </ul> <p><u>Alpha-glukosidase Inhibitoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B).</li> </ul> <p><u>Meglitinide:</u> <i>Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.</i></p> <p><u>Glucagon Like Peptide (GLP)-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>) die bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden normalerweise als Drittlinientherapie gegeben, bei Patienten bei denen eine Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A).</li> <li>• Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>) zu erzielen (Empfehlungsgrad A).</li> </ul> <p><u>Insulin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffen sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A).</li> <li>• Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A).</li> <li>• Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).</li> </ul> |
| <p>NICE Guideline: National clinical guideline for management in primary and secondary care (CG66), 2009 [33]</p> <p>&amp;</p> <p>Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes, 2010 (CG87) [34]</p> | <p>(Guideline 87 aktualisiert teilweise Guideline 66)</p> <p>Suchzeitraum bis 2009 (Zulassungrelevante Informationen wie „withdrawal of market authorisation“ wurden auch nach 2009 ergänzt; Detaillierte Angaben zur Methodik und Suchstrategie finden sich in Online-Appendices)</p> <p>Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Metformin:</u> Metformin als Erstlinien Option bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2. Sollte keine ausreichende Blutzuckersenkung erfolgen soll Metformin weiter mit einem anderen Antidiabetikum gegeben werden.</li> </ul>  |

|   |   |   |  |   |  |
|---|---|---|--|---|--|
|   | <p>Hier werden als Zweitlinien-Option Sulfonylharnstoffe genannt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Sulfonylharnstoffe</u>: Sulfonylharnstoffe als Erstlinientherapie bei Patienten, die nicht übergewichtig sind oder bei denen eine Metformin Unverträglichkeit/Kontraindikation oder ein schnelles Ansprechen aufgrund hypoglykämischer Symptome vorliegt. Sulfonylharnstoffe sollen als Zeitlinien Option gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit Metformin erzielt werden konnte. Sollte unter der Sulfonylharnstoffbehandlung keine ausreichende Blutzuckersenkung erzielt werden, soll ein zusätzliches Antidiabetikum gegeben werden.</li> <li>• <u>Acarbose</u>: Sollte gegeben werden, wenn Patienten nicht in der Lage sind andere glukosesenkenden Mittel einzunehmen.</li> <li>• <u>DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin)</u>: Sollten als Zweitlinientherapie zu einer Metformin/Sulfonylharnstoff Erstlinientherapie gegeben werden, wenn der Patient ein signifikantes Risiko auf Hypoglykämien oder dessen Konsequenzen aufweist, oder eine Sulfonylharnstoff/ Metformin Kontraindikation/ Unverträglichkeit vorliegt. Sitagliptin* sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde und eine Insulintherapie keine Option darstellt.</li> <li>• <u>Thiazolidinedione</u>: <i>Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.</i></li> <li>• <u>GLP-1 (Exenatid)</u>: Sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt.</li> <li>• <u>Insulintherapie</u>: Bei Start einer Insulintherapie soll mit Metformin (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder Sulfonylharnstoffen (beenden bei Auftreten von Hypoglykämien) weiterbehandelt werden.</li> </ul> <p>*Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin</p> |   |  |   |  |
| <p>American Diabetes Association, 2012 [1]</p> <p>Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2012</p> | <p>Systematische Literaturrecherche bis 2011 (Update einer älteren Version)</p> <table border="1" data-bbox="622 1944 1476 2067"> <tr> <td colspan="2">ADA evidence grading system for clinical practice recommendations</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Clear evidence from well-conducted, generalizable,</td> </tr> </table>  | ADA evidence grading system for clinical practice recommendations |  | A | Clear evidence from well-conducted, generalizable, |
| ADA evidence grading system for clinical practice recommendations   |   |   |  |   |  |
| A   | Clear evidence from well-conducted, generalizable,  |   |  |   |  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted multicenter trial</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> <p>Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> |
|  | <p><b>B</b></p> <p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry</li> <li>• Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies</li> </ul> <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>  |
|  | <p><b>C</b></p> <p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results</li> <li>• Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls)</li> <li>• Evidence from case series or case reports</li> </ul> <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>  |
|  | <p><b>E</b></p> <p>Expert consensus or clinical experience</p>   |
|  | <p>Therapy for type 2 diabetes</p> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At the time of type 2 diabetes diagnosis, initiate metformin therapy along with lifestyle interventions, unless metformin is contraindicated. (A)</li> <li>• In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E)</li> <li>• If noninsulin monotherapy at maximal tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3–6 months, add a second oral agent, a GLP-1 receptor agonist, or insulin. (E)</li> </ul>   |

## Ergänzende Dokumente zu möglichen Komparatoren

|  |  |
|--|--|
| <p>G-BA, 2010 [16]</p> <p>Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>                            | <p>Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Verordnungsausschluss der Glitazone: „Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“</li> </ul>   |
| <p>IQWiG, 2008 [25]</p> <p>Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>  |  |
| <p>IQWiG, 2009 [26]</p> <p>Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>  | <p>Nutzenbewertung der Glinide durch das IQWiG ergab: Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide</p> <p><u>Gründe:</u> Es lagen zu vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vor und unzureichende Datenlage. Kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden.</p>   |
| <p>G-BA, 2010 [14,15]</p> <p>Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse</p> <p>Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p> | <p>„Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.</p> <p>Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nateglinid</li> <li>- Repaglinid</li> </ul> <p>Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt;25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage</p> |



|   |   |
|---|---|
|   | kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“   |
|   |   |
| G-BA, 2008 [10]<br>Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide   | Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.“  |
| IQWiG, 2007 [24]<br>Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirkung von Exenatide als Blutzucker-senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor.</li> <li>• Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik (unzureichende Datenlage)</li> <li>• Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt.</li> <li>• Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.</li> </ul> |
|   |   |
| G-BA, 2008 [11]<br>Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 | „Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.“  |
| IQWiG, 2005 [23]<br>Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen).</li> <li>• Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächt-</li> </ul>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>licher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.</li> </ul>  |
|  |   |
| <p>G-BA, 2010 [17]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse</p> <p>Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p> | <p>„Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist, sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an.“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>   |
| <p>IQWiG, 2009 [22]</p> <p>Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>   | <p>Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander.</p> <p>Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.</p>   |
|  |   |
| <p>G-BA, 2005 [9]</p> <p>DMP (Stand 2005): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p>   | <p><u>Blutglukosesenkende Therapie:</u></p> <p>„Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine norm-nahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 * genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutgluko-</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>sesenkenden Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten),</li> <li>- Metformin (beim übergewichtigen Patienten),</li> <li>- Human-Insulin.</li> </ul> <p>Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die o.g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen.</p> <p><u>Therapieziele:</u> Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleiterkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“</p> |
|  |   |
| <p>G-BA, 2008 [12]</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“</li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
| <p>G-BA, 2008 [13]</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin</p>  | <p>„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie.</p> <p>Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.“</p> |
| <p>IQWiG, 2011 [27]</p> <p>Dossierbewertung Linagliptin</p> <p>G-BA, 2011 [18]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linagliptin</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA.</li> </ul>  |
| <p>IQWiG, 2012 [29]</p> <p>Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V)</li> <li>• Zweckmäßige Vergleichstherapie von Linagliptin:<br/>Monotherapie → Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</li> </ul>   |

|   |  |
|---|--|
| <p>&amp;</p> <p>G-BA, 2013 [19]</p> <p>Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin</p> | <p>Zweifachkombinationstherapie von Linagliptin + Metformin → Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</p>   |
| <p>•</p>  |  |
| <p>IQWiG, 2011</p> <p>Rapid Report (A05-07):</p> <p>Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [28]</p>  | <p>Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven (oder keinen) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.</p> <p>Fazit: Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen.</p> <p>Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber.</p> |
| <p>•</p>  |  |

## Relevante Primärstudien:

- **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al. (2009).**
  - N=4075 rekrutierte Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, davon 1704 Patienten übergewichtig, wurden N=753 in die Studie eingeschlossen (mediane Dauer der Studie: 10.7 Jahre).
  - Vergleich:
    - Konventionelle Therapie (Diät; N= 411) vs. intensivierte Therapie (Metformin; N= 342).
    - Eine zweite Analyse verglich N= 342 Patienten unter Metformin mit N=951 übergewichtige Patienten die eine intensivierte Therapie mit Chlorparamid (N= 265); Glibenclamid (N=277) oder Insulin (N= 409) bekamen.
    - Zusätzliche Studie: Es wurden N= 537 (übergewichtige/nicht-übergewichtige) Patienten die mit Sulfonylharnstoffen bereits maximal ausbehandelt wurden und trotzdem eine FPG Progression zeigten, zu einer fortführenden Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (Monotherapie; N=269) oder einer Kombinationstherapie mit Metformin (N=268) randomisiert.
  - Ziel: FPG unter 6 mmol/L
  - Endpunkte: Primärer Endpunkt war jedes Diabetes bezogenes Ereignis, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität.
  - Hauptergebnisse:
    - Vergleich von konventioneller Therapie vs. intensiverter Therapie:
      - HbA1c Wert (median): 7.4% (Metformin) vs. 8.0% (konventionelle Therapie).
      - Jedes Diabetes bezogenes Ereignis: Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie (Reduktion: 32%; 95% KI 13-47, p=0.002).
      - Diabetes bezogene Mortalität: Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie (Reduktion: 42%; 95%KI: 9-63, p=0.017).
      - Gesamtmortalität: Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie (Reduktion: 36%; 95%KI: 9-55, p=0.011).
    - Vergleich Metformin vs. intensivierte Therapie mit Chlorparamid, Glibenclamid oder Insulin:
      - **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber Chlorpro-pamid, Glibenclamid, oder Insulin**, hinsichtlich Diabetes bezogener Ereignisse (p=0.0034), der Gesamtmortalität (p=0.021), und Schlaganfällen (p=0.032).
    - Vergleich Sulfonylharnstoffen (Monotherapie) vs. Kombinationstherapie mit Metformin

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

- Patienten **unter Insulin** nahmen **mehr** an Gewicht zu (4.0 kg), **als Patienten unter Chlorparamid** (2.6 kg) bzw. unter **Glibenclamid** (1.7 kg).
  
- **Scheen et al. (2010): Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus.**
  - Phase III Studie: Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (N= 801) die eine Metformin Behandlung bekamen, wurden zu einer Add-on Therapie mit Saxagliptin oder Sitagliptin randomisiert (Dauer: 18 Wochen).
  - Primärer Endpunkt: HbA1c Wert (Unterschied Ausgangswert- Wert nach 18 Wochen → Nichtunterlegenheitsstudie)
    - Nicht Unterlegenheit erreicht wenn: Obere Grenze des zweiseitigen 95% KIs der HbA1c-Differenz zwischen den Vergleichstherapien < 0.3%.
  - Ergebnisse: Metformin plus Saxagliptin zeigte einen durchschnittlichen Unterschied des HbA1c-Wertes von -0.52 und Metformin plus Sitagliptin -0.62%. **Saxagliptin zeigte keine Unterlegenheit gegenüber Sitagliptin** (Differenz: 0.09% (95% KI: - 0.01 -0.20%). Die **Inzidenz von Nebenwirkungen war vergleichbar** zwischen den Gruppen. **Hypoglykämische Ereignisse (meistens mild), traten bei ca. 3 % der Patienten in beiden Therapien auf.** Das **Körpergewicht reduzierte sich bei beiden Gruppen um durchschnittlich 0.4 kg.**



### Weitere gesichtete Quellen:

- **Siebenhofer et al. (2009): Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Cochrane Review)**
  - In total 8274 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ1 oder Typ 2 in 49 RCTs eingeschlossen. Die meisten RCTs waren von schlechter methodologischer Qualität (interne Studienbewertung durch die Autoren) bei teils hoher Heterogenität aufgrund unterschiedlichen Studiendesigns.
  - Dauer der Intervention: ≥. 4 Wochen.
  - Primäre Endpunkte: Glykämische Kontrolle, hypoglykämische Ereignisse, Lebensqualität / Sekundäre Endpunkte: Nebenwirkungen, Diabetes bezogene Komplikationen, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Kosten.
    - ❖ **Keine der Studien war darauf ausgelegt. Langzeiteffekte wie Mortalität oder Diabetes bezogene Komplikationen zu identifizieren.**
  - Ergebnisse zu Typ 2 Diabetes Mellitus: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c (WMD: 0% (95%KI: -0.1-0.0)). Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich der hypoglykämischer Ereignisse (Patient/Monat) (WMD: -0.2 (95% KI: -0.5 - 0.1)). Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien lag zwischen 0 und 30.3 (Median: 0.3) Ereignisse/100 Personenjahre für kurzwirksame Insulin Analoga und zwischen 0 und 50.4 (Median:1.4) für Humaninsulin.
    - Sensitivitätsanalyse mit qualitative hochwertigen Studien (LoE: B) zeigte keine Verbesserungen von kurzwirksamen Insulin Analoga verglichen mit Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c-Wertes gegenüber Studien mit schlechterer Qualität (LoE: C).
  - Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. Angaben zu Lebensqualität.
  
- **Horvath et al. (2009): Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review)**
  - Total 8 RCTs mit N= 2293 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
    - Sechs Studien verglichen Insulin Glargin (N= 1715) gegenüber NPH (Neutral Protamine Hagedorn) Insulin und 2 Studien verglichen Detemir (N= 578) gegenüber NPH Insulin.
  - Dauer: Mindestens 24 Wochen bis 52 Wochen
  - Primäre Endpunkte: Hypoglykämierate, HbA1c-Wert/ Sekundäre Endpunkte: Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Kosten
  - Ergebnisse: Stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des HbA1c-Wertes unter Detemir (Ø-Differenz: 0.12; 95%KI: 0.01, 0.23; p= 0.029) nicht aber unter Glargin im Vergleich zu langwirksamen Insulin Analoga. Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen und der schweren Hypoglykämien zwischen langwirksamen Insulin Analoga und NPH Insulin. Stat. signifikante Unterschiede zugunsten von Glargin hinsichtlich der symptomatischen (Ø-Differenz:0.84;95%KI: 0.75, 0.95; p= 0.0048) und nächtlichen Hypoglykämien (Ø-Differenz: 0.66; 95%KI: 0.55, 0.80; p= 0.000026) im Vergleich zu NPH Insulin. Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Detemir gegenüber NPH Insulin, hinsichtlich der Gesamt- (Ø- Differenz: 0.82; 95%KI: 0.74, 0.90; p= 0.000027) und nächtlichen Hypoglykämien (Ø- Differenz: 0.63; 95%KI: 0.52, 0.76; p < 0.00001).
  - Keine Angaben zu einem möglichen vorteilhaften Effekt von langwirksamen Insulin Analoga zu den relevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (und Kosten).

- **Zietemann et al. (2006): Health Technology Assessment (HTA): Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes Mellitus.**
  - Systematische Literaturrecherche bis 2005. Es wurden sowohl RCTs, system. Reviews/Metaanalysen als auch HTA-Berichte eingeschlossen.
  - Eingeschlossen: Insgesamt 38 Vollpublikationen (plus 25 zusätzliche Abstracts). Es wurden nur RCTs zu Surrogatendpunkten, nicht aber zu den Langzeitendpunkten wie Mortalität und Morbidität identifiziert.
  - Ergebnisse: Glitazone zeigen eine gleichwertige Wirksamkeit gegenüber Metformin im Bezug auf die Blutzuckerkontrolle, bei einer teilweise leichten Überlegenheit gegenüber Metformin oder Sulfonylharnstoffe hinsichtlich anderer Surrogatendpunkte.
  
- **Eskesen et al. (2006): What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes?**
  - Systematische Literaturrecherche nach RCTs. Es wurden 20 RCTs eingeschlossen mit N= 1811 Patienten
  - Primärer Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert)
  - Vergleich: Sulfonylharnstoffe, Metformin, oder beides
  - Ergebnisse:
    - Kombinationstherapie Insulin plus Metformin, Sulfonylharnstoff oder beidem, führt zu einer vergleichbaren glykämischen Kontrolle gegenüber einer Insulin Monotherapie, bei jedoch geringeren Gewichtszunahmen unter Metformin.
    - Größere Reduktion des HbA1c-Wertes unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon gegenüber Insulin alleine oder der Kombinationstherapie Pioglitazon plus Sulfonylharnstoff. Es zeigte sich jedoch eine größere Gewichtszunahme unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon.
      - Eine Kombinationstherapie mit Glargin zeigte ein geringeres Auftreten an nächtlichen hypoglykämischen Ereignissen gegenüber einer Kombinationstherapie mit NPH Insulin, bei gleichzeitig einem vergleichbaren Effekt auf den HbA1c-Wert.
  
- **Bolen et al. (2007): Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus.**
  - *Siehe Ergebnisse AHRQ (2007) in Evidenztabelle.*
  
- **Richter et al. (2008): Emerging role of dipeptide peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes.**
  - *Siehe Ergebnisse Cochran Review von Richter et al. (2008/2009).*
  
- **Wane et al. (2008): Dipeptide Peptidase-4 as a new target of Action for Type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review.**
  - Systematische Literaturrecherche bis 2008 nach RCTs bei Diabetes Patienten die mit DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin) behandelt werden.

Sitagliptin:

- Eine 24 wöchige Studie mit N= 1091 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, zeigte bei der Erstlinientherapie mit Sitagliptin und Metformin als Mono- oder in Kombinationstherapie einen vorteilhaften Effekt auf die  $\beta$ -Zellenfunktion, die Insulin Resistenz, und der glykämischen Kontrolle. Metformin war mit einem

Gewichtsverlust assoziiert, Sitagliptin zeigte einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht.

- Ein 24 wöchige Studie mit N= 441 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten die unzureichend mit einer Glimepirid Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Metformin behandelt wurden, zeigte sich unter Sitagliptin ein vorteilhafter Effekt auf die glykämische Kontrolle und die  $\beta$ -Zellenfunktion. Sitagliptin führte zu einem leichten Anstieg des Körpergewichtes und der Rate an Hypoglykämie (*Hinweis hier: Grund für Anstiege durch Sulfonylharnstoff*). Dieselben Ergebnisse zeigte eine zusätzliche Studie (52-Wochen, N= 1172, Patienten unter unzureichender Metformin Monotherapie), mit dem Sulfonylharnstoff „Glipizid“.
- Sitagliptin als Add-on zu Pioglitazon wurde in einer 24-wöchigen Studie mit N= 175 Patienten getestet. Dabei zeigte die Kombinationstherapie eine Reduktion des HbA1c-Wertes von 0.70% (Range: 7.82% - 7.17%). In der Kombinationstherapie erreichten 45.4% der Patienten einen HbA1c-Wert von <7%, verglichen mit 23% in der Pioglitazon Gruppe. Die Kombination Sitagliptin und Rosiglitazon wurde nicht in Studien untersucht.
- Erhöhte Inzidenz von Entzündungen im Nasenrachenraum, Rückenschmerzen, Arthrose und Schmerzen in den Extremitäten unter Sitagliptin, wenn verglichen wird gegen Placebo.

#### Vildagliptin:

- In einer 52-wöchigen Studie, zeigten Vildagliptin und Metformin eine HbA1c-Wert Reduktion von 1% ( $P < 0.001$ ) bzw. 1.4% ( $\leq 0.001$ ), bei vergleichbarem Auftreten von Nebenwirkungen (Vildagliptin: 70.1 % / Metformin: 75.4%). Unter Metformin wurde ein vermehrtes Auftreten an Durchfall, Übelkeit und Unterleibsschmerzen identifiziert.
  - Bei einem Vergleich von Vildagliptin mit Pioglitazon als Monotherapie (24-Wochen, N=786), zeigten beide Substanzen eine vergleichbare Reduktion des HbA1c-Wertes (Vildagliptin: 1.1%;  $p < 0.0001$  / Rosiglitazon: 1.3;  $p < 0.001$ ). Eine größere Reduktion hinsichtlich des FPG war unter Rosiglitazon zu verzeichnen (2.2.3 mmol/L vs. 1.3 mmol/L). Unter Rosiglitazon wurde eine Gewichtszunahme identifiziert, nicht aber unter Vildagliptin. Ödeme traten unter Rosiglitazon vermehrt auf, bei vergleichbarem Auftreten an Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen.
  - Vildagliptin als Add-on Therapie mit Metformin bei unzureichender Metformin Monotherapie, zeigte Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. In einer Studie in der Vildagliptin als Add-on Therapie zu Pioglitazon (bei unzureichender Pioglitazon Monotherapie) getestet wurde, zeigte auch hier Vildagliptin einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. Ergebnisse von Studien in denen Vildagliptin zusätzlich zu Insulin gegeben wurde (unzureichende Monotherapie mit Insulin) zeigen sich Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle, bei gleichzeitig geringerem Auftreten von Hypoglykämien.
- **Rao et al. (2008): Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of Cardiovascular disease or all-cause mortality?**
    - Literaturrecherche nach Beobachtungsstudien zwischen 1966-2007.
      - 9 Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen.
    - Vergleich: Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoffe vs. Kontrolle (z.B. Diät, Metformin Monotherapie oder Sulfonylharnstoff Monotherapie)
    - Endpunkte: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Kombinationsendpunkt [bestehend aus: Krankenhauseinweisungen aufgrund kardiovaskulärer

Ursachen (erstes tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis und Mortalität)].

- Ergebnis: Die Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff zeigte ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf den Kombinationsendpunkt (RR: 1.43; 95%KI: 1.10-1.85), wenn gegen Kontrolle verglichen wurde. Hinsichtlich der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse identifiziert.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 15.04.2013

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

Cochrane Reviews [45] | Other Reviews [71] | Clinical Trials [1811] | Methods Studies [4] | Technology Assessments [24] | Economic Evaluations [57] | Cochrane Groups [0]

→ importiert: 29 Cochrane Reviews, 40 Other Reviews, 20 Technology Assessments

### SR, HTAs in PubMed am 15.04.2013

| # | Suchfrage | Treffer |
|---|-----------|---------|
|   |           |         |

|    |   |         |
|----|---|---------|
| 1  | diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]   | 75754   |
| 2  | (((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*I[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*I[Title/Abstract]))   | 68937   |
| 4  | ((#1) OR #2   | 101506  |
| 5  | (Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]  | 9115    |
| 6  | Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]  | 1235    |
| 7  | (((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]   | 3183    |
| 8  | (#6) OR #7  | 3523    |
| 9  | (Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea[Title/Abstract]  | 17280   |
| 10 | Insulins[MeSH Terms]  | 153499  |
| 11 | ((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]  | 274169  |
| 12 | (#10) OR #11  | 205814  |
| 13 | ((#5) OR #8) OR #9) OR #12  | 321829  |
| 14 | (#4) AND #13  | 40663   |
| 15 | (#14) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])   | 923     |
| 16 | (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR PubMed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))) | 145722  |
| 17 | (#14) AND #16   | 754     |
| 18 | (#15) OR #17  | 1221    |
| 19 | (((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]  | 3588231 |
| 20 | (#18) AND #19   | 765     |
| 21 | (#20) AND ("2008/04/01"[PDAT] : "2013/04/15"[PDAT])   | 455     |

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 385 von 455 Treffer

## Leitlinien in PubMed (Medline) am 15.04.2013

| #  | Suchfrage   | Treffer |
|----|---|---------|
| 1  | diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]   | 75754   |
| 2  | (((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])) | 68937   |
| 4  | ((#1) OR #2   | 101506  |
| 5  | (Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]  | 9115    |
| 6  | Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]  | 1235    |
| 7  | (((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]   | 3183    |
| 8  | (#6) OR #7  | 3523    |
| 9  | (Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea[Title/Abstract]  | 17280   |
| 10 | Insulins[MeSH Terms]  | 153499  |
| 11 | ((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]  | 274169  |
| 12 | (#10) OR #11  | 205814  |
| 13 | (((#5) OR #8) OR #9) OR #12   | 321829  |
| 14 | (#4) AND #13  | 40663   |
| 15 | (#14) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])   | 51      |
| 16 | (#14) AND guideline*[Title]   | 101     |
| 17 | (#15) OR #16  | 132     |
| 18 | (#17) AND ("2008/04/15"[PDAT] : "2013/04/15"[PDAT])   | 61      |

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 50 von 61 Treffer

#### Nachrecherche zu SGLT2 am 25.04.2013

| #  | Suchfrage   | Treffer |
|----|---|---------|
| 3  | diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]   | 75754   |
| 4  | (((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])) | 68937   |
| 5  | ((#3) OR #4   | 101506  |
| 6  | ("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]   | 317     |
| 7  | ("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]  | 50      |
| 8  | ((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])   | 581     |
| 9  | ((#6) OR #7) OR #8  | 740     |
| 10 | (#5) AND #9   | 216     |
| 11 | (#10) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])   | 9       |
| 12 | (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR data-   | 146396  |

|    |   |    |
|----|---|----|
|    | base*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR PubMed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))) |    |
| 13 | (#10) AND #12   | 5  |
| 14 | (#11) OR #13  | 12 |
| 15 | (#14) AND ("2008/04/01"[PDAT] : "2013/04/25"[PDAT])   | 12 |

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



## Literatur:

1. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2012; 35 (Suppl 1): 11-63.
2. **Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ.** Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clin Ther 2012; 34 (6): 1247-58.
3. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.** Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Arzneverordnung in der Praxis (Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)): <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB>, Zugriff am 25.04.2013.
4. **Belsey J, Krishnarajah G.** Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2008; 10 (Suppl 1): 1-7.
5. **Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Nicholson WK, Block L, Odelola O, Dalal DS, Ogbeche GE, Chandrasekhar A, Hutfless S, Bass EB, Segal JB.** Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Rockville,MD (US): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; Comparative Effectiveness Review Number 27.
6. **Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C.** Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med 2012; 9 (4): e1001-204.
7. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010; (1): [http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes\\_TR\\_Clinical\\_Report\\_Final\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Clinical_Report_Final_e.pdf), Zugriff am 18.04.2013.
8. **Deacon CF, Mannucci E, Ahren B.** Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012;
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2005
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10:

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

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

22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1. Köln (Ger): Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009; [https://www.iqwig.de/download/A05-03\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2\\_V1.1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf), Zugriff am 12.05.2011.
23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2005;
24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007;
25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2008; [https://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf), Zugriff am 11.05.2011.
26. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht Auftrag A05-05C. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009;
27. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011.
28. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report (A05-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011; [https://www.iqwig.de/download/A05-07\\_Rapid-Report\\_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf), Zugriff am 11.04.2013.
29. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012;
30. **Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A.** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344 e1369.
31. **Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E.** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20 (4): 224-35.
32. **Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E.** *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79 (2): 196-203.

33. **National Collaborating Centre for Chronic Conditions.** Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. (This guideline partially updates NICE clinical guideline 66 and replaces it.). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009; -(Clinical guideline; no. 87).
34. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes (CG66 in NICE clinical guideline 87). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence 2010;
35. **Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Kurzfassung, Version 1.0 (NVL-001g). Berlin (Ger): Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013;  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf), Zugriff am 17.04.2013.
36. **Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI.** Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303 (14): 1410-8.
37. **Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C.** Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (3):
38. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** Management of diabetes. A national clinical guideline; No.116. Edinburgh: SIGN 2010;  
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>, Zugriff am 15.02.2013.
39. **van Avendonk MJ, Rutten GE.** Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? Diabetes Obesity and Metabolism 2009; 11 (5): 415-32.