



der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Vildagliptin

Vom 21. Mai 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss	16
6. Anhang	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B. Bewertungsverfahren	31
1. Bewertungsgrundlagen	31
2. Bewertungsentscheidung	31
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
2.2 Nutzenbewertung	31
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	31
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
2.2.4 Therapiekosten	31
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	38
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	39
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	40

5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	40
5.2	Stellungnahme der NovoNordisk Pharma GmbH	67
5.3	Stellungnahme Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG.....	77
5.4	Stellungnahme Prof. Dr. med. Thomas Forst	86
5.5	Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.	97
5.6	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH	110
5.7	Stellungnahme des Berufsverbands niedergelassener Diabetologen	118
5.8	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft	126
5.9	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	136
5.10	Stellungnahme Prof. Dr. Blüher.....	145
D.	Anlagen.....	155
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	155
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	176

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

zugelassene Anwendungsgebiete,

medizinischer Nutzen,

medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,

Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,

Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,

Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Beschluss vom 1. Oktober 2013 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vildagliptin (u.a. in oraler Zweifachkombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Vildagliptin in Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, ein Zusatznutzen gegenüber der am 11. September 2012 vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) nicht belegt ist. 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 wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

In seiner Sitzung am 6. November 2014 hatte der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V i.V.m 5. Kap. § 14 VerfO stattzugeben. Mit Beschluss vom 6. November 2014 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 i.V.m Abs. 5 SGB V vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. November 2014 das abschließende Dossier für eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Vildagliptin in oraler Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Vildagliptin (Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®]; Stand: November 2014):

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- 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.

Gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 6. November 2014 zu dem am 26. September 2014 eingegangenen Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V bezieht sich der Beschluss ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet (folgende Patientenpopulation):

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)

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.

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 (u.a. weitere Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), α -Glucosidase-Hemmer (z.B. Acarbose), SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin), Pioglitazon und Glinide) sowie Inkretinmimetika. In der vorliegenden Zulassungskonstellation von Vildagliptin in Kombination mit einem 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.

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). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind. Für Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovasculärer Komplikationen belegt².

3. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V für die jeweilige Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungs Ausschlusses 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 Glimperid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sul-

² 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.

fonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Für die Kombination mit Sulfonylharnstoffen ist Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Humaninsulin allein, daher die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit 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, wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) die randomisierte, offene Studie LAF237ADE08 (BENEFIT) vorgelegt, in der die Kombination von Vildagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid im Verhältnis zu Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Glimepirid untersucht wurde.

In der Studie LAF237ADE08 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber Metformin untersucht, die trotz einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und den Wirkstoff Glimepirid in stabiler Dosis von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg Glimepirid) erhielten. Während der gesamten Studiendauer sollten die Patienten ihre jeweilige Glimepirid-Dosis unverändert fortführen. Die Anwendung weiterer Antidiabetika war nicht erlaubt.

Eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$; eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von $7,0\%$ bis $\leq 8,5\%$. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte einen HbA1c-Ausgangswert von maximal $7,60\%$. Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme zu Vildagliptin (N=83³) zusätzlich zu Glimepirid bzw. NPH-Insulin zusätzlich zu Glimepirid (N=79) randomisiert. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 50 mg/Tag Vildagliptin oder NPH-Insulin in einer Anfangsdosierung von 0,3 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag, abhängig vom Body-Mass-Index. Dosiserhöhungen des NPH-Insulins in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert (>100 mg/dl) waren nach 2 und 4 Wochen Behandlung vorgesehen, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes.

³ In der Gesamtpopulation, die der Auswertung zugrunde lag (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen.

Die Entscheidung zur Dosiserhöhung (Erhöhung der Insulindosis um 2 bis 8 IE/Tag in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert⁴) wurde bei der Visite daran ausgerichtet, ob der innerhalb der letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage gemessene höchste Nüchternblutzuckerwert mehr als 100 mg/dl betrug und unter der zuletzt angewandten Insulindosis keine Hypoglykämie-Symptome aufgetreten und kein Nüchternblutglukosewert von ≤ 50 mg/dl gemessen wurde. Bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.

Die Anpassung der Insulindosierung war somit starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternblutzuckerwert ≤ 100 mg/dl) ausgerichtet und eine der üblichen Versorgungspraxis entsprechende ausreichende Flexibilität des Arztes - auch bei angestrebter Normoglykämie - zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes in der Studie LAF237ADE08 nicht erkennbar. Üblicherweise wird die Insulindosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken (wie Hypoglykämien) und unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und weiteren Faktoren festgesetzt^{6,5}.

Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von >100 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des NPH-Insulins vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird⁶. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit ebenfalls noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen.

Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn bei 7,0 bis 8,5 %, bei ca. 50 % der Patienten bei maximal 7,6 %. Somit lag der HbA1c-Wert für einen Teil der Studienpopulation bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor für die Therapieeinstellung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2⁶.

Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten eine derartige Therapieintensivierung, insbesondere hinsichtlich des straffen Titrationsschemas des NPH-Insulins anstelle einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, wie in der Fachinformation vorgesehen, und unter Berücksichtigung des Alters der Patienten (60% der Patienten > 65 Jahre), angezeigt war.

Im Vergleichsarm wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich stärker abgesenkt als im Vildagliptinarm. Die HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen beiden Behandlungsarmen beträgt nach 12 Wochen 0,27 [0,03; 0,51] und nach 24 Wochen 0,32 [0,06; 0,58] Prozentpunkte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie LAF237ADE08 beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimepirid) gegenüber dem Interventionsarm (Vildagliptin + Glimepirid), durch die intensive Titration des NPH-Insulins bedingt ist und zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte der Studie, insbesondere zu den Hypoglykämien, führt.

Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz der Wirkstoffe erfolgte, wird die Studie LAF237ADE08 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.

⁴ 2 IE /Tag (> 100 mg/ dl - ≤ 120 mg/dl) oder 4 IE/Tag (> 120 mg/ dl - ≤ 140 mg/dl) oder 6 IE/Tag (> 140 mg/ dl - ≤ 160 mg/dl) oder 8 IE/Tag (> 160 mg/dl)

⁵ Fachinformation Huminsulin

⁶ 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.

Zu den Ergebnissen der Studie:

Mortalität und Morbidität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität ließen sich nur aus den Angaben zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen ((S)UE) ableiten.

In der Studie wurde kein Endpunkt zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen erhoben. Die Studie war zudem hinsichtlich Patientenzahl und Studiendauer nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Vildagliptin in Kombination mit Glimepirid gegenüber NPH-Insulin in Kombination mit bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen.

Die Ergebnisse zur Mortalität können vor dem Hintergrund der Planung des Endpunktes als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen (kein Ereignis im Vildagliptinarm (N=82), 1 Ereignis im Vergleichsarm (N=79) sowie insbesondere der relativ kurzen Beobachtungsdauer (24 Wochen) nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) 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 Studie wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -0,47, 95 %-KI [-1,68; -0,73], $p = 0,437$) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung dieser beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

Es liegen daher für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) vor.

Lebensqualität

Es lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Vildagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) lässt sich somit aus den vorgelegten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ableiten.

Nebenwirkungen

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten hypoglykämischen Ereignisse, die allein auf einer Beschreibung der Symptome durch den Patienten ohne eine bestätigte erniedrigte Blutzuckermessung beruhen bzw. gemessene asymptomatische Plasmaglukose-Werte $< 71 \text{ mg/dl}^7$, sind nicht ausreichend valide. Nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen stellen nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Nutzenbe-

⁷ Endpunkte *Inzidenz von bestätigten hypoglykämischen Ereignissen; Inzidenz von symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen; Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen; Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen.*

wertung sind daher die hypoglykämischen Ereignisse relevant, die beide Kriterien (Auftreten von charakteristischen Symptomen einer Hypoglykämie zusammen mit einer bestätigten erniedrigten Blutzuckermessung) berücksichtigen.

In der Studie LAF237ADE08 traten im Vildagliptin-Arm symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukosewert < 71 mg/dl⁸) gegenüber dem Insulin-Arm zwar seltener auf (6 (7,3 %) vs. 11 (13,9 %); RR = 0,53, 95 %-KI [0,20; 1,35], $p = 0,182$), der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Zudem ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Wie bereits ausgeführt, wurde mit einer Dosiserhöhung des NPH-Insulins ab einem Blutglukose-Wert, der bereits im unteren anzustrebenden Bereich liegt (> 100 mg/dl Blutglukose), eine intensive blutzuckersenkende Therapie ohne die übliche individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung verfolgt, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden sein kann⁹. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein schnelleres und deutlicheres Absinken des HbA1c-Wertes im Insulin-Arm zu beobachten (HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen den Behandlungsarmen in Woche 12 = 0,27 % sowie in Woche 24 0,32 %). 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 eine Senkung der HbA1c-Werte ein; diese war im Vergleich zum Insulin-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt.

Es ist anzunehmen, dass die stärker ausgeprägte Blutzuckersenkung und damit das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien insbesondere im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimepirid) nicht allein auf die verwendeten Wirkstoffe, sondern auch auf die intensive blutzuckersenkende Therapie ohne die übliche individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung mit NPH-Insulin der Studie zurückzuführen ist.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich im Dossier dargestellte Auswertung der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5$ %, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers generell als behandlungsbedürftig anzusehen ist, ist nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da sich auch für diese Teilpopulation ein deutlicher Unterschied bei der Änderung des mittleren HbA1c-Werts zwischen den Studienarmen zeigt, der sogar noch deutlicher ausgeprägt ist (nach 12 Wochen: 0,33 %, nach 24 Wochen: 0,38 %) als in der Gesamtpopulation der Studie LAF237ADE08. Zudem zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppen mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5$ % versus $< 7,5$ %.

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. In der Studie ist jedoch zu diesem Endpunkt kein Ereignis aufgetreten.

Ebenso ist der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellte Endpunkt „Jährliche Rate an hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind“ nicht für

⁸ entspricht etwa 64 mg/dl Blutglukose

⁹ 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.

eine Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da von einer hohen Verzerrung dieser Ergebnisse auszugehen ist. So betrug die Studiendauer insgesamt nur 24 Wochen und eine Extrapolation der Daten aus einer 24-wöchigen Studie auf 1 Jahr wäre nur dann sachgerecht, wenn eine gleichmäßige Verteilung dieser Ereignisse über den gesamten Zeitraum gegeben ist; dies ist aber in der Studie LAF237ADE08 nicht der Fall. Zudem wurden selektiv hypoglykämische Ereignisse (symptomatisch und bestätigt) der 24-wöchigen Studie auf 1 Jahr hochgerechnet, für andere (unerwünschte) Ereignisse wurden die jährlichen Raten dagegen nicht berichtet.

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

Hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Sulfonylharnstoff) 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 Sulfonylharnstoff bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende/schwere/nicht-schwere bestätigte Hypoglykämien, Gesamtrate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse) lässt sich daher insgesamt nicht ableiten.

Fazit:

In der Gesamtschau kommt der G-BA somit auf Basis der Studie LAF237ADE08 insbesondere aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der straffen Therapieintensivierung mit NPH-Insulin im Vergleichsarm, fehlender Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit sowie der Tatsache, dass auch unbeachtet dessen bei keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vildagliptin- und dem Vergleichsarm besteht, zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen von Vildagliptin in Kombination mit 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, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimperid); ggf. Therapie nur mit 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.

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebene Patientenzahl der entsprechenden Therapiesituation.

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®; Jalra®; Xiliarx® (Wirkstoff: Vildagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. März 2015):

Galvus®:

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

Xiliarx®:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/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 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2015).

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 die Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff beträgt gemäß Fachinformation von Vildagliptin¹⁰ die empfohlene Dosis 50 mg einmal täglich morgens.

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

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹¹ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ 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 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Kosten:

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

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

Für die Kombination eines Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid oder Glimepirid) mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.

¹⁰ Fachinformation Vildagliptin (Galvus®; Stand: November 2014)

¹¹ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013

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

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 22. August 2014, eingegangen am 25. August 2014, einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV gestellt. Mit Schreiben vom 23. September 2014, eingegangen am 26. September 2014, hat der pharmazeutische Unternehmer mitgeteilt, dass der Antrag vom 22. August 2014 auch eine Beantragung mit Wirkung vom 1. Oktober 2014 umfasst. Der Antrag wurde vom Unterausschuss „Arzneimittel“ in der Sitzung am 28. Oktober 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. November 2014 über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5 SGB V beschlossen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. November 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 28. November 2014 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Dezember 2014 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 Dokuments zum Wirkstoff Vildagliptin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Februar 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. März 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 7. April 2015 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. April 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Beratung über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5 SGB V
Plenum	6. November 2014	Beschlussfassung über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5 SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	31. März 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. April 2015 21. April 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Mai 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin

Vom 21. Mai 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Mai 2015 (BAnz AT 09.06.2015 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Vildagliptin in der Fassung vom 1. Oktober 2013 unter c) wie folgt geändert:

Die Angaben zu Vildagliptin unter c) „Zweifachkombination Vildagliptin mit einem 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“ werden wie folgt gefaßt:

Vildagliptin

Beschluss vom: 21. Mai 2015
In Kraft getreten am: 21. Mai 2015
BAnz AT 23.06.2015 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

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.

Gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 6. November 2014 zu dem am 26. September 2014 eingegangenen Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V bezieht sich der Beschluss ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet (folgende Patientenpopulation):

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie LAF237ADE08 (BENEFIT))^a:

<u>Intervention</u> <u>Vildagliptin + Glimepirid</u>			<u>Kontrolle</u> <u>NPH-Insulin + Glimepirid</u>			<u>Intervention vs. Kontrolle</u>
Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)		Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<u>Mortalität</u>						
Gesamtmortalität						
82	0 (0)		79	1 (1,3)		RR= 0,32 [0,01; 7,77] p = 0,485
<u>Morbidität</u>						
Mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen						
Es wurde kein Endpunkt zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen erhoben.						
Veränderung Körpergewicht						
<u>Intervention</u> <u>Vildagliptin + Glimepirid</u>			<u>Kontrolle</u> <u>NPH-Insulin + Glimepirid</u>			<u>Intervention vs. Kontrolle</u>
Gesamt N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^b (SE)	Gesamt N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^b (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert
81	85,59 (1,68)	-0,59 (0,55)	79	89,59 (1,78)	-0,12 (0,55)	-0,47 [-1,68; 0,73] 0,437
<u>Lebensqualität</u>						
Es lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.						
<u>Unerwünschte Ereignisse</u>						
Gesamtrate UE						
82	48 (58,5)		79	49 (62,0)		n.b.
Gesamtrate SUE						
82	11 (13,4)		79	6 (7,6)		RR = 1,77 [0,69; 4,55] p = 0,238

<u>Intervention</u> <u>Vildagliptin + Glimepirid</u>		<u>Kontrolle</u> <u>NPH-Insulin + Glimepirid</u>		<u>Intervention vs.</u> <u>Kontrolle</u>
Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Abbrüche wegen UE				
82	5 (6,1)	79	1 (1,3)	RR = 4,82 [0,58; 40,32] p = 0,147
Hypoglykämien				
Schwere Hypoglykämien				
Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar.				
symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 71mg/dL)				
82	6 (7,3)	79	11 (13,9)	0,53 [0,20; 1,35] 0,182
HbA1c-Veränderung^c				
Ausgangswert				
Intervention Vildagliptin + Glimepirid		Kontrolle NPH-Insulin + Glimepirid		
Gesamt N	MW (SE)	Gesamt N	MW (SE)	
82	7,61 (0,05)	79	7,66 (0,06)	
Änderung von Baseline zu Woche 24				
Veränderung MW (SE)		Veränderung MW (SE)		MWD [95 %-KI]
-0,48 (0,09)		-0,80 (0,08)		0,32 [0,06; 0,58]
a: Daten aus IQWiG-Nutzenbewertung A14-46 vom 25. Februar 2015 b: adjustiert für Gewicht zu Studienbeginn (LOCF) c: Eigene Berechnung des IQWiG Verwendete Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; LOCF = last observation carried forward; MW = Mittelwert; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; NPH = Neutrales Protamin Hagedorn; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b. = nicht berechnet; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis				

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

ca. 35 900 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 frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. März 2015):

Galvus[®]:

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

Xiliarx[®]:

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 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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem 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)				
Vildagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem 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)			
Vildagliptin	50 mg	90 Tabletten	365 Tabletten
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg 1 - 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 - 1095 Tabletten 365 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,50 I.E.
Glimenclamid ³ oder Glimepirid	3,5 mg 1 - 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 - 1095 Tabletten 365 Tabletten
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ²	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,50 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem 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)		
Vildagliptin	Zu Vildagliptin wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V gemäß § 130b Abs. 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Abs. 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Abs. 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)		

¹ Jeweils größte Packung.

² Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“).

³ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
(Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € ⁵ ; 6,22 € ⁶]
Glibenclamid ⁴ oder Glimepirid ⁴	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € ⁵ ; 0,31 € ⁶] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ⁵ ; 0,47 - 5,66 € ⁶]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin ⁴)	89,64 €	81,65 € [1,77 € ⁵ ; 6,22 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung ⁷	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	12,00 €	1 - 3	365 - 1 095	87,60 - 262,80 €
	Lanzetten	3,80 €	1 - 3	365 - 1 095	6,94 - 20,80 €
	Einmalnadeln	22,80 €	1 - 2	365 - 730	83,22 - 166,44 €

⁴ Festbetrag

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

⁷ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. März 2015

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem 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)	
Vildagliptin + Glibenclamid oder Vildagliptin + Glimepirid	Zu Vildagliptin wurde ein Erstattungsbeitrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V gemäß § 130b Abs. 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Abs. 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Abs. 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glibenclamid	392,02 - 836,14 €
oder Humaninsulin (NPH-Insulin) +Glimepirid	408,66 - 910,26 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 - 757,97 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Blutzuckerteststreifen	87,60 - 262,80 €
Lanzetten	6,94 - 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 - 166,44 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Mai 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 23. Juni 2015
BAnz AT 23.06.2015 B4
Seite 1 von 6

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 21. Mai 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Mai 2015 (BAnz AT 09.06.2015 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Vildagliptin in der Fassung vom 1. Oktober 2013 unter c wie folgt geändert:

Die Angaben zu Vildagliptin unter Buchstabe c „Zweifachkombination Vildagliptin mit einem 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“ werden wie folgt gefasst:

Vildagliptin

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Galvus®/Jalra®/Xilian® 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 Sulfonylharnstoffes 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.

Gemäß Beschluss des G-BA vom 6. November 2014 zu dem am 26. September 2014 eingegangenen Antrag eines pharmazeutischen Unternehmens auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V bezieht sich der Beschluss ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet (folgende Patientenpopulation):

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)

(Hinweis: gegebenenfalls nur Therapie mit Humaninsulin)

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



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie LAF237ADE08 (BENEFIT))^a:

Intervention Vildagliptin + Glimepirid		Kontrolle NPH-Insulin + Glimepirid		Intervention vs. Kontrolle
Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität				
Gesamtmortalität				
82	0 (0)	79	1 (1,3)	RR: 0,32 [0,01; 7,77] p = 0,485

Morbidität

Mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen

Es wurde kein Endpunkt zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen erhoben.

Veränderung Körpergewicht

Intervention Vildagliptin + Glimepirid			Kontrolle NPH-Insulin + Glimepirid			Intervention vs. Kontrolle
Gesamt N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^b (SE)	Gesamt N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
81	85,59 (1,68)	-0,59 (0,55)	79	89,59 (1,78)	-0,12 (0,55)	-0,47 [-1,68; 0,73] 0,437

Lebensqualität

Es lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate UE

Intervention Vildagliptin + Glimepirid		Kontrolle NPH-Insulin + Glimepirid		Intervention vs. Kontrolle
Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
82	48 (58,5)	79	49 (62,0)	n. b.

Gesamtrate SUE

82	11 (13,4)	79	6 (7,6)	RR = 1,77 [0,69; 4,55] p = 0,238
----	-----------	----	---------	--

Abbrüche wegen UE

82	5 (6,1)	79	1 (1,3)	RR = 4,82 [0,58; 40,32] p = 0,147
----	---------	----	---------	---

Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien

Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar.

Symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 71 mg/dL)

82	6 (7,3)	79	11 (13,9)	0,53 [0,20; 1,35] 0,182
----	---------	----	-----------	-------------------------------



HbA1c-Veränderung ^c			
Ausgangswert			
Intervention Vildagliptin + Glimepirid		Kontrolle NPH-Insulin + Glimepirid	
Gesamt N	MW (SE)	Gesamt N	MW (SE)
82	7,61 (0,05)	79	7,66 (0,06)
Änderung von Baseline zu Woche 24			
Veränderung MW (SE)		Veränderung MW (SE)	MWD [95 %-KI]
-0,48 (0,09)		-0,80 (0,08)	0,32 [0,06; 0,58]

^a Daten aus IQWiG-Nutzenbewertung A14-46 vom 25. Februar 2015

^b Adjustiert für Gewicht zu Studienbeginn (LOCF)

^c Eigene Berechnung des IQWiG

Verwendete Abkürzungen:

KI = Konfidenzintervall; LOCF = last observation carried forward; MW = Mittelwert; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; NPH = Neutrales Protamin Hagedorn; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechnet; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
35 900 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 frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. März 2015):

Galvus[®]:

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

Xiliarx[®]:

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 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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Vildagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist)



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist)			
Vildagliptin	50 mg	90 Tabletten	365 Tabletten
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten 365 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.
Glimeclamid ³ oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten 365 Tabletten
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ²	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist)		
Vildagliptin	Zu Vildagliptin wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V gemäß § 130b Absatz 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Absatz 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Absatz 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.	

¹ Jeweils größte Packung.² Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“).³ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg.



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € ⁵ ; 6,22 € ⁶]
Glibenclamid ⁴ oder Glimepirid ⁴	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 € ⁵ ; 0,31 € ⁶] 14,63 – 75,10 € [1,77 € ⁵ ; 0,47 – 5,66 € ⁶]
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin ⁴)	89,64 €	81,65 € [1,77 € ⁵ ; 6,22 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/Packung ⁷	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	12,00 €	1 – 3	365 – 1 095	87,60 – 262,80 €
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1 095	6,94 – 20,80 €
	Einmalnadeln	22,80 €	1 – 2	365 – 730	83,22 – 166,44 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist)	
Vildagliptin + Glibenclamid oder Vildagliptin + Glimepirid	Zu Vildagliptin wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V gemäß § 130b Absatz 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Absatz 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Absatz 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glibenclamid oder Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glimepirid	392,02 – 836,14 € 408,66 – 910,26 €
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 – 757,97 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Blutzuckerteststreifen	87,60 – 262,80 €
Lanzetten	6,94 – 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 – 166,44 €

⁴ Festbetrag.

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁷ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. März 2015.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Mai 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat das finale Dossier am 28. November 2014 zum Wirkstoff Vildagliptin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. März 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung)... Seite 1 von 4

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.03.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.03.2015
- **Beschlussfassung:** Ende Mai 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 14 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-12-01-D-145)

- [Modul 1 \(231.1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-717/2014-11-27_Modul1_Vildagliptin.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/151/>

02.03.2015

- **Modul 2 (175.8 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-718/2014-11-08_Modul2_Vildagliptin.pdf)
- **Modul 3 (695.3 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-719/2014-11-27_Modul3A_Vildagliptin.pdf)
- **Modul 4 (2.0 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-720/2014-11-27_Modul4A_Vildagliptin.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1.4 MB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-151/2014-12-01-D-145_Info-zur-zVT_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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit max. verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt sind und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, ist:

Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)
(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)

Stand der Information: Dezember 2014

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.03.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(331.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-721/2015-02-26_Nutzenbewertung_IQWiG_Vildagliptin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-721/2015-02-26_Nutzenbewertung_IQWiG_Vildagliptin.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.03.2015
- Mündliche Anhörung: 07.04.2015

Stellungnahme abgeben

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

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

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Vildagliptin - 2014-12-01-D-145*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

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

Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.03.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vildagliptin - 2014-12-01-D-145* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 07.04.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.03.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Mai 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

- Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Antrag auf erneute Nutzenbewertung von Vildagliptin nach § 35a Abs. 5 SGB V

Beschlussdatum: 06.11.2014, Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

- [Beschlusstext \(31.0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2117/2014-11-06_AM-RL-XII_Vildagliptin_Antrag-erneute-NB.pdf)
- [Tragende Gründe zum Beschluss \(57.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3020/2014-11-06_AM-RL-XII_Vildagliptin_Antrag-erneute-NB_TrG.pdf)

[Details zu diesem Beschluss](https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2117/) (<https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2117/>)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.04.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/54/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss



nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. April 2015 um 13.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 27.03.2015

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	23.03.2015
NovoNordisk Pharma GmbH	12.03.2015
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	19.03.2015
Prof. Dr. med. Thomas Forst (Institut für Stoffwechselforschung GmbH)	19.03.2015
Forscherguppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München	19.03.2015
Lilly Deutschland GmbH	19.03.2015
Berufsverband niedergelassener Diabetologen (bvnd)	20.03.2015
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	23.03.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	23.03.2015
Prof. Dr. med. Blüher (Uniklinikum Leipzig)	23.03.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novartis Pharma GmbH	Hr. Dr. Dworak Fr. Dr. Eichele Fr. Dr. Koch Hr. Dr. Wasmuth
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Ezernieks Fr. Dr. Gann
Lilly Deutschland GmbH	Fr. Dr. Jung Fr. Dr. Fickler
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Hr. Prof. Gallwitz Hr. Prof. Müller-Wieland
Berufsverband niedergelassener Diabetologen (bvnd)	Hr. Dr. Klausmann
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	Frau Orben Hr. Dr. Werner

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Hr. Dr. Dworak	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Eichele	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Fr. Dr. Koch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Wasmuth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Gann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Ezernieks	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Fickler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Jung	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Diabetes Gesellschaft						
Hr. Prof. Müller-Wieland	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Gallwitz	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller						
Frau Orben	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	23.03.2015
Stellungnahme zu	Vildagliptin / Galvus®, Jalra®, Xiliarx®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.12.2014 hat für Vildagliptin mit den Handelsnamen Galvus®, Jalra®, Xiliarx® ein Verfahren der erneuten Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.03.2015 den IQWiG-Bericht - Nr. 281 (Dossierbewertung A14-46) 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 Unternehmen Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da es der pharmazeutische Unternehmer ist.

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

- 1) Vergleich von Therapiestrategien bzw. Wirkstoffen,
- 2) Titration von Insulin unter individueller Nutzen-Risiko Abwägung,
- 3) Berücksichtigung der Patientenpopulation mit einem HbA1c $\geq 7,5\%$ bei Studienbeginn,
- 4) HbA1c-Unterschied zwischen den Behandlungsarmen,
- 5) fehlende Berücksichtigung der Rate an Hypoglykämien als patienten-relevanter Endpunkt,
- 6) Ablehnung der symptomatischen Hypoglykämien als patienten-relevanter Endpunkt,
- 7) weitere Kosten zu Lasten der GKV bei der Insulin-Therapie,
- 8) Aspekte zur Zielpopulation,
- 9) bibliographische Literaturrecherche,
- 10) Darstellung mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Vergleich von Therapiestrategien bzw. Wirkstoffen</p> <p>Auf Seite 5 des IQWiG-Bewertungsberichtes wird festgestellt, dass die BENEFIT Studie nicht allein den Vergleich zweier Wirkstoffe darstelle, sondern einen Vergleich von zwei Therapieregimen: auf der einen Seite die Titration bis zu einem Zielwert gegen auf der anderen Seite einen Wirkstoff in fester Dosierung.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die der Studie zu Grunde liegt, wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegt. Ferner ist vorgegeben, dass die Therapien in der Studie entsprechend ihrer für Deutschland gültigen Zulassung eingesetzt werden müssen. Dies bedeutet, dass bei Vildagliptin eine Titration nicht vorgesehen ist [1], bei Insulin aber entsprechend Fachinformation schon [2].</p> <p>Damit ist diese Situation nicht dem Vorgehen des Herstellers geschuldet, sondern beruht auf den Vorgaben des Nutzenbewertungsprozesses.</p> <p>Auf der Grundlage der Positionierung des IQWiG ist der Nachweis eines Zusatznutzens in dem vom G-BA vorgegebenen Vergleich von Vildagliptin mit Humaninsulin unmöglich, weil entweder ein unzulässiger Vergleich unterschiedlicher Therapieregime erfolgen muss oder aber ein unzulässiger Vergleich mit einer nicht zugelassenen Behandlung („Off-Label-Use“). Die Regelungen zur Nutzenbewertung dürfen jedoch nicht derart angewendet werden, dass es unmöglich ist, einen Zusatznutzen zu belegen. Vielmehr ist zu bewerten, ob in dem vom G-BA vor-</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) die randomisierte, offene Studie LAF237ADE08 (BENEFIT) vorgelegt, in der die Kombination von Vildagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid im Verhältnis zu Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Glimepirid untersucht wurde.</p> <p>In der Studie LAF237ADE08 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber Metformin untersucht, die trotz einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und den Wirkstoff Glimepirid in stabiler Dosis von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg Glimepirid) erhielten. Während der gesamten Studiendauer sollten die Patienten ihre jeweilige Glimepirid-Dosis unverändert fortführen. Die Anwendung weiterer Antidiabetika war nicht erlaubt. Eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$; eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von $7,0\%$ bis $\leq 8,5\%$. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte einen HbA1c-Ausgangswert von maximal $7,60\%$.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gegebenen Vergleich einer zulassungskonformen Behandlung mit Vildagliptin (keine Titration) und einer zulassungskonformen Behandlung mit Humaninsulin (Titrierung) ein Zusatznutzen besteht.	<p>Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme zu Vildagliptin (N=83¹⁹) zusätzlich zu Glimepirid bzw. NPH-Insulin zusätzlich zu Glimepirid (N=79) randomisiert. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 50 mg/Tag Vildagliptin oder NPH-Insulin in einer Anfangsdosierung von 0,3 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag, abhängig vom Body-Mass-Index. Dosiserhöhungen des NPH-Insulins in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert (>100 mg/dl) waren nach 2 und 4 Wochen Behandlung vorgesehen, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung (Erhöhung der Insulindosis um 2 bis 8 IE/Tag in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert²⁰) wurde bei der Visite daran ausgerichtet, ob der innerhalb der letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage gemessene höchste Nüchternblutzuckerwert mehr als 100 mg/dl betrug und unter der zuletzt angewandten Insulindosis keine Hypoglykämie-Symptome aufgetreten und kein Nüchternblutglukosewert von ≤50 mg/dl gemessen wurde. Bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.</p> <p>Die Anpassung der Insulindosierung war somit starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternblutzuckerwert ≤100 mg/dl) ausgerichtet und eine der üblichen Versorgungspraxis entsprechende ausreichende Flexibilität des Arztes - auch bei angestrebter</p>

¹⁹ In der Gesamtpopulation, die der Auswertung zugrunde lag (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen.

²⁰ 2 IE /Tag (> 100 mg/ dl - ≤ 120 mg/dl) oder 4 IE/Tag (> 120 mg/ dl - ≤ 140 mg/dl) oder 6 IE/Tag (> 140 mg/ dl - ≤ 160 mg/dl) oder 8 IE/Tag (> 160 mg/dl)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Normoglykämie - zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes in der Studie LAF237ADE08 nicht erkennbar. Üblicherweise wird die Insulindosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken (wie Hypoglykämien) und unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und weiteren Faktoren festgesetzt^{6,21}.</p> <p>Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von >100 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des NPH-Insulins vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird²². 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 bei 7,0 bis 8,5 %, bei ca. 50 % der Patienten bei maximal 7,6 %. Somit lag der HbA1c-Wert für einen Teil der Studienpopulation bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor für die Therapieeinstellung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2⁶.</p> <p>Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten eine derartige Therapieintensivierung, insbesondere hinsichtlich des straffen Titrationsschemas des NPH-Insulins anstelle einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, wie in der Fachinformation vorgesehen, und unter Berücksichtigung des Alters der Patienten (60% der Patienten > 65 Jahre), angezeigt war.</p>

²¹ Fachinformation Huminsulin

²² 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Vergleichsarm wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich stärker abgesenkt als im Vildagliptinarm. Die HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen beiden Behandlungsarmen beträgt nach 12 Wochen 0,27 [0,03; 0,51] und nach 24 Wochen 0,32 [0,06; 0,58] Prozentpunkte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie LAF237ADE08 beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimepirid) gegenüber dem Interventionsarm (Vildagliptin + Glimepirid), durch die intensive Titration des NPH-Insulins bedingt ist und zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte der Studie, insbesondere zu den Hypoglykämien, führt.</p> <p>Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz der Wirkstoffe erfolgte, wird die Studie LAF237ADE08 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.</p>
<p>2) Titration von Insulin unter individueller Nutzen-Risiko Abwägung</p> <p>Auf Seite 5 des Bewertungsberichtes bemängelt das IQWiG, die Titration sei „starr“ an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwertes ausgerichtet und „eine ausreichende Flexibilität des Arztes – auch bei angestrebter Normoglykämie – zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung in der Anlage der Studie BENEFIT nicht erkennbar“.</p> <p>Das IQWiG führt jedoch z.B. auf Seite 11/13 die Mechanismen an, die</p>	<p>Siehe Ausführungen zu 1., Seite 42 ff.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Studienprotokoll implementiert waren, um eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Titration vorzunehmen. Ferner untermauern die vorliegenden Daten, dass dies auch von den Studienärzten umgesetzt wurde:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Titration war im gesamten Studienverlauf – auch nach dem Ende der formalen Titrationsphase – möglich. Die Studienärzte standen daher unter keinem zeitlichen Druck eine forcierte Einstellung des Blutzuckerwertes in der Titrationsphase vorzunehmen, wenn sie dies für nicht angemessen hielten. Wie das IQWiG auf Seite 13 des Bewertungsberichts beschreibt, wurde bei 71 % der Studienteilnehmer im Insulinarm die Insulindosis im Lauf der Studie mindestens einmal erhöht. Dies zeigt, dass die durch das Studienprotokoll gegebene Flexibilität genutzt wurde.2. Die Titration sollte nur dann vorgenommen werden, wenn unter der aktuellen Dosis keine Hypoglykämiesymptome oder Nüchternblutglukosewerte ≤ 50 mg/dl vorlagen. Damit bestand eine patienten-individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei jeder Titrationsentscheidung. Bei 77% der Patienten im Insulin-Arm ist laut Studienbericht (S. 68, Tab 12-2) mindestens einmal eine Titration aus einer patienten-individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht durchgeführt worden, obwohl diese aufgrund des Blutzuckerwertes vorgesehen gewesen wäre. Auch dies unterstreicht eine individuell vorgenommene Abwägung der Titrationsentscheidung.3. In der Studie traten keine schweren Hypoglykämien auf. Dies zeigt, dass die im Studienprotokoll vorgesehen Angaben zur Titration angemessen waren.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Das Studienprotokoll sah vor, dass auch eine Dosisreduktion möglich war. Auch diese wurde von den Studienärzten bei 39% der Insulinpatienten genutzt (Studienbericht S. 68, Tabelle 12-2).</p> <p>5. Die Titrationsschwelle entspricht dem etablierten klinischen Standard. In der zur Studienplanung und auch zum Studienbeginn gültigen Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft war vorgesehen, dass die Dosis der Basalinsuline unter Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien so titriert werden soll, bis ein Nüchtern-BZ von 100 mg/dl erreicht ist [3]. Die aktuelle Leitlinie der amerikanischen Gesellschaft empfiehlt einen Zielwert im Nüchternzustand von 80-130mg/dl [4].</p> <p>1.</p> <p>Wir widersprechen damit der obigen Einschätzung des IQWiG, da im Studienprotokoll eine Titration basierend auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung implementiert war. Die Daten unterstreichen ferner, dass dieses auch von den Studienärzten umgesetzt wurde.</p>	
<p>3) Berücksichtigung der Patientenpopulation mit einem HbA1c \geq 7,5% bei Studienbeginn</p> <p>Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie umfasst der HbA1c Zielbereich die Werte von 6,5-7,5% [5]. In vergangenen Verfahren war bemängelt worden, dass die der Bewertung zu Grunde liegenden Studien auch Patienten einschlossen, die sich bei Studienbeginn bereits innerhalb des Zielkorridors befanden [6].</p> <p>Die im Dossier beschriebene Population mit einem HbA1c \geq 7,5% wurde deshalb eigens analysiert und liegt klar außerhalb des Zielbereichs der Leitlinie, so dass diese Patienten grundsätzlich therapiebedürftig</p>	<p>Siehe Ausführungen zu 1., Seite 42 ff</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich im Dossier dargestellte Auswertung der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert \geq7,5 %, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers generell als behandlungsbedürftig anzusehen ist, ist nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da sich auch für diese Teilpopulation ein deutlicher Unterschied bei der Änderung des mittleren HbA1c-Werts zwischen den Studienarmen zeigt, der sogar noch deutlicher ausgeprägt ist (nach 12 Wochen: 0,33 %, nach 24 Wo-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sind. Neben der Gesamtpopulation ist diese relevante Subpopulation daher bei der Bewertung heranzuziehen.	chen: 0,38 %) als in der Gesamtpopulation der Studie LAF237ADE08. Zudem zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppen mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5$ % versus $< 7,5$ %.
<p>4) HbA1c-Unterschied zwischen den Behandlungsarmen</p> <p>Das IQWiG merkt auf Seite 5 an, dass aufgrund des HbA1c-Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen nicht sicher sei, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen seien. Dies betreffe insbesondere die Endpunkte zu Hypoglykämien, da deren Auftreten vom HbA1c-Wert abhängen.</p> <p>Diese Einschätzung teilen wir nicht. Bereits im Dossier wurde beschrieben (Modul 4, S. 67), dass die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen unterhalb der klinisch relevanten Schwelle liegen. Ferner liegt in mehreren Analysen auch keine statistische Signifikanz für den HbA1c Unterschied zwischen den Armen vor.</p> <p>Bei der Berechnung der Signifikanzen nutzt das IQWiG unadjustierte Werte und kommt zu höheren Unterschieden. Wir hatten basierend auf den uns vorliegenden patienten-individuellen Daten adjustierte Werte berichtet, die eine deutlich genauere Abschätzung erlauben. In der Fußnote auf Seite 13 schreibt das IQWiG, dass die Adjustierung in der Studienplanung nicht vorgesehen gewesen sei. Dies ist nicht korrekt. Auf Seite 38 des Klinischen Studienberichtes ist beschrieben, dass die Verwendung einer Adjustierung bei der Analyse bereits von Anfang an vorgesehen war. Es handelt sich damit um ein vorab festgelegtes Vorgehen.</p> <p>Die Adjustierung des HbA1c ist ein übliches Vorgehen und wurde vom</p>	Siehe Ausführungen zu 1., Seite 42 ff

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>G-BA in seinen Beschlüssen zu z.B. Sitagliptin und Saxagliptin akzeptiert [7, 8].</p> <p>Die adjustierten Mittelwertdifferenzen betragen damit für die Gesamtpopulation (Modul 1, Tabelle 1-8 bzw. Anlage):</p> <table border="1" data-bbox="150 515 1072 692"> <thead> <tr> <th></th> <th>Mittelwert-Differenz [95%-Konfidenzintervall]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zu Woche 12</td> <td>0,25 [0,02; 0,48]</td> <td>0,031</td> </tr> <tr> <td>Bis zu Woche 24</td> <td>0,29 [0,04; 0,55]</td> <td>0,024</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für die Population mit einem HbA1c bei Studienbeginn $\geq 7,5\%$ betragen die entsprechenden Werte (Modul 1, Tabelle 1-8 bzw. Anlage):</p> <table border="1" data-bbox="150 823 1072 1000"> <thead> <tr> <th></th> <th>Mittelwert-Differenz [95%-Konfidenzintervall]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zu Woche 12</td> <td>0,30 [-0,04; 0,64]</td> <td>0,082</td> </tr> <tr> <td>Bis zu Woche 24</td> <td>0,36 [-0,01; 0,72]</td> <td>0,054</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei der Interpretation der obigen Daten ist zunächst zu bewerten, ob die HbA1c-Senkung unter Insulin statistisch signifikant stärker war als mit Vildagliptin. Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass dies bei der Population mit einem HbA1c $\geq 7,5\%$ zu Studienbeginn nicht der Fall ist. In den tragenden Gründen beim Beschluss zu Saxagliptin hat der G-BA bei der Bewertung explizit die fehlende statistische Signifikanz bzw. Signifikanz bei der Bewertung der Studie als wesentlichen Grund herangezogen [9]. Da nur statistisch signifikante Effekte in der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt werden, kann ein Effekt auf dem Niveau eines "Trends" entsprechend nicht herangezogen werden, um eine Studie als gänzlich ungeeignet zu bewerten.</p>		Mittelwert-Differenz [95%-Konfidenzintervall]	p-Wert	Zu Woche 12	0,25 [0,02; 0,48]	0,031	Bis zu Woche 24	0,29 [0,04; 0,55]	0,024		Mittelwert-Differenz [95%-Konfidenzintervall]	p-Wert	Zu Woche 12	0,30 [-0,04; 0,64]	0,082	Bis zu Woche 24	0,36 [-0,01; 0,72]	0,054		
	Mittelwert-Differenz [95%-Konfidenzintervall]	p-Wert																		
Zu Woche 12	0,25 [0,02; 0,48]	0,031																		
Bis zu Woche 24	0,29 [0,04; 0,55]	0,024																		
	Mittelwert-Differenz [95%-Konfidenzintervall]	p-Wert																		
Zu Woche 12	0,30 [-0,04; 0,64]	0,082																		
Bis zu Woche 24	0,36 [-0,01; 0,72]	0,054																		

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Neben den Unterschieden im HbA1c kann zur Beurteilung einer vergleichbaren HbA1c-Absenkung im Rahmen einer Responder-Analyse auch der jeweilige Anteil der Patienten in den beiden Armen herangezogen werden, der den in der Studie definierten Zielwert erreicht (Modul 4, Tabellen 4-23 und 4-24):</p>			
Anzahl Patienten mit einem HbA1c < 7,0 %	Vildagliptin + Glimepirid (N=82)	Insulin + Glimepirid (N=79)	RR [95%-KI] p-Wert
Gesamtpopulation	40 (48,78)	48 (60,76)	0,80 [0,60; 1,07] 0,130
	Vildagliptin + Glimepirid (N=52)	Insulin + Glimepirid (N=47)	RR [95%-KI] p-Wert
Patienten mit HbA1c > 7,5 % zu Studienbeginn	21 (40,38)	25 (53,19)	0,76 [0,50; 1,16] 0,204
RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; N=Anzahl			
<p>Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in beiden Populationen, so dass auch dieser Parameter die Vergleichbarkeit der HbA1c-Senkung untermauert.</p> <p>Als weitere Komponente neben der statistischen Signifikanz ist bei der Interpretation der Daten darüber hinaus die gleichzeitig vorliegende klinische Relevanz der Effekte zu betrachten. Als klinisch relevante Schwelle wird von der europäischen Zulassungsbehörde EMA eine Schwelle von 0,3% festgelegt. Das IQWiG selbst hat in eigenen vorangegangenen Verfahren mit einer „üblichen“ Schwelle von 0,4% gearbeitet [10, 11]. Wie den Tabellen zu entnehmen ist, wird die vom IQWiG ge-</p>			

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nutzte Schwelle sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Population mit einem HbA1c bei Studienbeginn $\geq 7,5\%$ nicht überschritten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich somit:</p> <p>Da in den betrachteten Populationen bei den HbA1c-Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen entweder die klinisch relevante Schwelle von 0,3% bzw. 0,4% nicht erreicht wurde oder eine stärkere Senkung unter Insulin nicht statistisch signifikant war, ist die Studie zur Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Dies unterstützen auch die Responder-Analysen. Da nur klinisch relevante und zugleich statistisch signifikante Effekte in der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt werden, kann ein Effekt auf dem Niveau eines "Trends" entsprechend nicht herangezogen werden.</p> <p>Insbesondere in der Patientenpopulation mit einem HbA1c $\geq 7,5\%$ bei Studienbeginn ist auch der Unterschied zwischen der Senkung des HbA1c-Wertes zum Ende der Studie nicht statistisch signifikant. Dies betrifft sowohl die Berechnung des Unterschiedes bei Woche 12 und bis zur Woche 24.</p> <p>Die Studie ist daher für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	
<p>5) Fehlende Berücksichtigung der Rate an Hypoglykämien als patienten-relevanter Endpunkt</p> <p>Auf Seite 14 schreibt das IQWiG, dass „sich bei keinem der als relevant zu bewertenden Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen“ zeige.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt im Bewertungsbericht/in Anhang A nur die Analyse mit der Zahl der Patienten, die mindestens eine Hypoglykämie</p>	<p>Zu den Ergebnissen der Studie:</p> <p><u>Mortalität und Morbidität</u></p> <p>Ergebnisse zur Gesamtmortalität ließen sich nur aus den Angaben zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen ((S)UE) ableiten.</p> <p>In der Studie wurde kein Endpunkt zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen erhoben. Die Studie war zudem hinsichtlich Patien-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erlitten hatten. Wenn Patienten im Studienzeitraum weitere Hypoglykämien erleiden, wird das bei dieser Art der Operationalisierung nicht abgebildet. Da eine antidiabetische Arzneimitteltherapie über längere Zeiträume und meist lebenslang erforderlich ist, ist es relevant, wie häufig potentielle Nebenwirkungen von Therapien auftreten. Die Rate an Hypoglykämien, die im Dossier ebenfalls als Endpunkt beschrieben wird, berücksichtigt auch das wiederholte Auftreten und ist daher als patienten-relevanter Endpunkt zu berücksichtigen. Dies wird durch folgende weitere Argumente unterstützt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neben der Inzidenz an Hypoglykämien (was der Zahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie entspricht) ist auch die Rate an Hypoglykämien ein wesentliches Element der europäischen Zulassungsbehörde bei der Beurteilung von Arzneimitteln (Abschnitt 5.5.1 des entsprechenden Dokuments) [12]. 2. Auch die Nationale Versorgungsleitlinie bezieht sich auf Hypoglykämieraten bei der Beurteilung von Arzneimitteln. So wird auf Seite 156 beschrieben, dass z.B. Metformin durch seine niedrigere Hypoglykämierate als Antidiabetikum der ersten Wahl gesehen wird [5]. 3. Auch der G-BA hat die die Operationalisierung von Endpunkten zur Erfassung wiederkehrender Ereignisse in seinen Entscheidungen berücksichtigt. Er hat in anderen Verfahren der Nutzenbewertung (z.B. bei der Multiplen Sklerose) die Operationalisierung von Ereignissen als „jährliche Rate“ als patienten-relevanter Endpunkt in seine Beschlüsse aufgenommen [13, 14]. 4. Als Teil des primären Endpunktes war es bereits im Studienprotokoll (Abschnitt 10.3.2) vorgezifiziert, dass auch die Rate an Hypoglykämien neben der Zahl der Patienten mit Hypoglykämien in der Stu- 	<p>tenzahl und Studiendauer nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Vildagliptin in Kombination mit Glimepirid gegenüber NPH-Insulin in Kombination mit bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen.</p> <p>Die Ergebnisse zur Mortalität können vor dem Hintergrund der Planung des Endpunktes als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen (kein Ereignis im Vildagliptinarm (N=82), 1 Ereignis im Vergleichsarm (N=79) sowie insbesondere der relativ kurzen Beobachtungsdauer (24 Wochen) nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) 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 Studie wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -0,47, 95 %-KI [-1,68; -0,73], p = 0,437) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung dieser beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.</p> <p>Es liegen daher für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardi-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die untersucht werden soll.</p> <p>Da für die Population der Patienten mit einem HbA1c $\geq 7,5\%$ bei Studienbeginn bei der Rate für bestätigte+symptomatische Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Vildagliptin besteht, ergibt sich hieraus somit ein patienten-relevanter Zusatznutzen von Vildagliptin.</p>	<p>o- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Es lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Vildagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) lässt sich somit aus den vorgelegten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ableiten.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten hypoglykämischen Ereignisse, die allein auf einer Beschreibung der Symptome durch den Patienten ohne eine bestätigte erniedrigte Blutzuckermessung beruhen bzw. gemessene asymptomatische Plasmaglukose-Werte $< 71 \text{ mg/dl}^{23}$, sind nicht ausreichend valide. Nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen stellen nicht per se einen patienten-relevanten Endpunkt dar. Für die Nutzenbewertung sind daher die hypoglykämischen Ereignisse relevant, die beide Kriterien (Auftreten von charakteristischen Symptomen einer Hypoglykämie zusammen mit einer bestätigten erniedrigten Blutzuckermessung) berücksichtigen.</p>

²³ Endpunkte *Inzidenz von bestätigten hypoglykämischen Ereignissen; Inzidenz von symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen; Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen; Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie LAF237ADE08 traten im Vildagliptin-Arm symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukosewert < 71 mg/dl²⁴) gegenüber dem Insulin-Arm zwar seltener auf (6 (7,3 %) vs. 11 (13,9 %); RR = 0,53, 95 %-KI [0,20; 1,35], p = 0,182), der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Zudem ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Wie bereits ausgeführt, wurde mit einer Dosiserhöhung des NPH-Insulins ab einem Blutglukose-Wert, der bereits im unteren anzustrebenden Bereich liegt (> 100 mg/dl Blutglukose), eine intensive blutzuckersenkende Therapie ohne die übliche individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung verfolgt, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden sein kann²⁵. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein schnelleres und deutlicheres Absinken des HbA1c-Wertes im Insulin-Arm zu beobachten (HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen den Behandlungsarmen in Woche 12 = 0,27 % sowie in Woche 24 0,32 %). 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 eine Senkung der HbA1c-Werte ein; diese war im Vergleich zum Insulin-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt.</p>

²⁴ entspricht etwa 64 mg/dl Blutglukose

²⁵ 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist anzunehmen, dass die stärker ausgeprägte Blutzuckersenkung und damit das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien insbesondere im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimepirid) nicht allein auf die verwendeten Wirkstoffe, sondern auch auf die intensive blutzuckersenkende Therapie ohne die übliche individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung mit NPH-Insulin der Studie zurückzuführen ist.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich im Dossier dargestellte Auswertung der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5$ %, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers generell als behandlungsbedürftig anzusehen ist, ist nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da sich auch für diese Teilpopulation ein deutlicher Unterschied bei der Änderung des mittleren HbA1c-Werts zwischen den Studienarmen zeigt, der sogar noch deutlicher ausgeprägt ist (nach 12 Wochen: 0,33 %, nach 24 Wochen: 0,38 %) als in der Gesamtpopulation der Studie LAF237ADE08. Zudem zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppen mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5$ % versus $< 7,5$ %.</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 Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen (wie neurologische Ausfälle, Koma) oder medizinischen Maßnahmen (z.B. Glukoseinfusion) verbunden waren. In</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Studie ist jedoch zu diesem Endpunkt kein Ereignis aufgetreten.</p> <p>Ebenso ist der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellte Endpunkt „Jährliche Rate an hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind“ nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da von einer hohen Verzerrung dieser Ergebnisse auszugehen ist. So betrug die Studiendauer insgesamt nur 24 Wochen und eine Extrapolation der Daten aus einer 24-wöchigen Studie auf 1 Jahr wäre nur dann sachgerecht, wenn eine gleichmäßige Verteilung dieser Ereignisse über den gesamten Zeitraum gegeben ist; dies ist aber in der Studie LAF237ADE08 nicht der Fall. Zudem wurden selektiv hypoglykämische Ereignisse (symptomatisch und bestätigt) der 24-wöchigen Studie auf 1 Jahr hochgerechnet, für andere (unerwünschte) Ereignisse wurden die jährlichen Raten dagegen nicht berichtet.</p> <p>Insgesamt ist eine valide Bewertung der Ergebnisse zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien sowie zu schweren Hypoglykämien auf Basis dieser Daten nicht möglich.</p> <p>Hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombina-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tion mit Sulfonylharnstoff) 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 Sulfonylharnstoff bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende/schwere/nicht-schwere bestätigte Hypoglykämien, Gesamtrate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse) lässt sich daher insgesamt nicht ableiten.</p> <p>Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA somit auf Basis der Studie LAF237ADE08 insbesondere aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der straffen Therapieintensivierung mit NPH-Insulin im Vergleichsarm, fehlender Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit sowie der Tatsache, dass auch unbeachtet dessen bei keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vildagliptin- und dem Vergleichsarm besteht, zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen von Vildagliptin in Kombination mit 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, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin), festgestellt wird.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6) Ablehnung der symptomatischen Hypoglykämien als patienten-relevanter Endpunkt</p> <p>Bei der Nutzenbewertung des IQWiG werden symptomatische Hypoglykämien nicht berücksichtigt. Da auch andere von Patienten berichtete Beschwerden (z.B. Schmerzen, Übelkeit, Schwindel) nicht oder nur unzureichend mit technischen Messverfahren „bewiesen/quantifiziert“ werden können, ist es nicht nachvollziehbar, warum an die von Patienten berichteten (symptomatischen) Hypoglykämien andere Maßstäbe angelegt werden.</p> <p>Der Endpunkt „symptomatische Hypoglykämie“ bleibt ein subjektives, vom Patienten als Belastung empfundenes und auch berichtetes Ereignis. Dieses ist damit auch patienten-relevant. Wie in Tabelle 4-33 auf Seite 73 des Moduls 4 zu sehen ist, betrug die Rate an symptomatischen Hypoglykämien 0,50 und die an bestätigten+symptomatischen 0,46 für Vildagliptin bzw. 1,93 und 1,79 für Insulin. Die Patienten liegen mit ihrer subjektiven Wahrnehmung der symptomatischen Hypoglykämien somit im Allgemeinen richtig und auf einem ähnlichen Niveau wie die bestätigten+symptomatischen Hypoglykämien, bei denen zusätzlich über eine Messung des Blutzuckers die Bestätigung im Sinne einer Quantifizierung vorliegt.</p> <p>Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes kann auch nicht wegen der Möglichkeit der Blutzuckermessung abgelehnt werden, weil eine solche gerade nicht immer möglich ist. Deswegen sind aus unserer Sicht auch die symptomatischen Hypoglykämien als eigenständiger patienten-relevanter Endpunkt zu berücksichtigen. Hier besteht in der Gesamtpopulation und in der Population mit einem HbA1c zu Studienbeginn für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von</p>	<p>Siehe Ausführungen, Seite 53 ff.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
Vildagliptin.																																																	
<p>7) Weitere Kosten zu Lasten der GKV bei der Insulin-Therapie</p> <p>Im Abschnitt 3.2.4 des Bewertungsberichtes merkt das IQWiG an, dass aus seiner Sicht weitere Kostenfaktoren für die Insulintherapie anzuführen seien, die sich aus der Fachinformation ergäben.</p> <p>Hier seien insbesondere die Kosten für Blutzuckermessgeräte und Stechhilfen, sowie für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen zu veranschlagen. Die Kosten belaufen sich auf folgende minimale bzw. maximale Beträge (vergrößerte Darstellung s.u.):</p> <p>Lauer Taxe 15.03.2015</p> <table border="1" data-bbox="138 810 1088 906"> <thead> <tr> <th>Insulinzubehör</th> <th>PZN</th> <th>Bezeichnung</th> <th>AVP/UVV min</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Blutzuckermessgerät</td> <td>09745960</td> <td>MIA BZ Blutzucker-Messgerät</td> <td>9,90 €</td> </tr> <tr> <td>Stechhilfe</td> <td>03286540</td> <td>MEDITOUCH Stechhilfe</td> <td>7,95 €</td> </tr> <tr> <td>Insulinpen</td> <td>03820689</td> <td>BERUPEN 301 f. 3 ml Patrone gelb</td> <td>47,09 €</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="138 927 1088 978"> <thead> <tr> <th>Insulinzubehör</th> <th>PZN</th> <th>Bezeichnung</th> <th>ApU min*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insulinspritzen inkl. Kanüle (100 Spritzen)</td> <td>10554567</td> <td>INSULINSPRITZE N 0,3 ml U100 R0 Kanüle 30 G x 1,2 mm</td> <td>10,91 €</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="138 999 1088 1094"> <thead> <tr> <th>Insulinzubehör</th> <th>PZN</th> <th>Bezeichnung</th> <th>AVP/UVV max</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Blutzuckermessgerät</td> <td>07389596</td> <td>BLUTZUCKER MESSGERÄT sprechend Gluiki Plus</td> <td>768,00 €</td> </tr> <tr> <td>Stechhilfe</td> <td>01352267</td> <td>AUTOLET Impression Stechhilfe</td> <td>25,66 €</td> </tr> <tr> <td>Insulinpen</td> <td>09732414</td> <td>ESYSTA Pen Insulinpen für alle gängigen Insuline</td> <td>192,58 €</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="138 1115 1088 1166"> <thead> <tr> <th>Insulinzubehör</th> <th>PZN</th> <th>Bezeichnung</th> <th>ApU max*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insulinspritzen inkl. Kanüle (100 Spritzen)</td> <td>02514878</td> <td>BD SAFETYGLIDE TNT Insulin 1 ml 28 G 1/2</td> <td>63,69 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>AVP = Apothekenverkaufspreis UVV = unverbindliche Preisempfehlung (unterliegen nicht der Preisspannenverordnung) PZN = Pharmazentralnummer ApU = Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens * ApU, da in überwiegender Zahl die Angabe des AVP in der Lauer Taxe fehlt</p>	Insulinzubehör	PZN	Bezeichnung	AVP/UVV min	Blutzuckermessgerät	09745960	MIA BZ Blutzucker-Messgerät	9,90 €	Stechhilfe	03286540	MEDITOUCH Stechhilfe	7,95 €	Insulinpen	03820689	BERUPEN 301 f. 3 ml Patrone gelb	47,09 €	Insulinzubehör	PZN	Bezeichnung	ApU min*	Insulinspritzen inkl. Kanüle (100 Spritzen)	10554567	INSULINSPRITZE N 0,3 ml U100 R0 Kanüle 30 G x 1,2 mm	10,91 €	Insulinzubehör	PZN	Bezeichnung	AVP/UVV max	Blutzuckermessgerät	07389596	BLUTZUCKER MESSGERÄT sprechend Gluiki Plus	768,00 €	Stechhilfe	01352267	AUTOLET Impression Stechhilfe	25,66 €	Insulinpen	09732414	ESYSTA Pen Insulinpen für alle gängigen Insuline	192,58 €	Insulinzubehör	PZN	Bezeichnung	ApU max*	Insulinspritzen inkl. Kanüle (100 Spritzen)	02514878	BD SAFETYGLIDE TNT Insulin 1 ml 28 G 1/2	63,69 €	<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, Lanzetten und Einmalnadeln werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.</p> <p>Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.</p>
Insulinzubehör	PZN	Bezeichnung	AVP/UVV min																																														
Blutzuckermessgerät	09745960	MIA BZ Blutzucker-Messgerät	9,90 €																																														
Stechhilfe	03286540	MEDITOUCH Stechhilfe	7,95 €																																														
Insulinpen	03820689	BERUPEN 301 f. 3 ml Patrone gelb	47,09 €																																														
Insulinzubehör	PZN	Bezeichnung	ApU min*																																														
Insulinspritzen inkl. Kanüle (100 Spritzen)	10554567	INSULINSPRITZE N 0,3 ml U100 R0 Kanüle 30 G x 1,2 mm	10,91 €																																														
Insulinzubehör	PZN	Bezeichnung	AVP/UVV max																																														
Blutzuckermessgerät	07389596	BLUTZUCKER MESSGERÄT sprechend Gluiki Plus	768,00 €																																														
Stechhilfe	01352267	AUTOLET Impression Stechhilfe	25,66 €																																														
Insulinpen	09732414	ESYSTA Pen Insulinpen für alle gängigen Insuline	192,58 €																																														
Insulinzubehör	PZN	Bezeichnung	ApU max*																																														
Insulinspritzen inkl. Kanüle (100 Spritzen)	02514878	BD SAFETYGLIDE TNT Insulin 1 ml 28 G 1/2	63,69 €																																														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>8) Aspekte zur Zielpopulation</p> <p>Im Abschnitt 3.1.3 schreibt das IQWiG, dass zwei Aspekte nicht nachvollziehbar adressiert worden seien. Dies ist zum einen der Ausschluss von Kindern und Jugendlichen aus der Analyse und die Berücksichtigung des ICD-10 Codes für Diabetes mellitus Typ 2.</p> <p>Auch wenn das Alter der Patienten nicht explizit in die Analyse eingegangen ist, sollte dies zu keinen relevanten Verzerrungen führen. Das Aufgreifkriterium in der Analyse war eine bestehende Therapie mit oralen Antidiabetika ggf. in Kombination mit Insulin. Die oralen Antidiabetika sind in der Regel für die Therapie des Diabetes mellitus Typ II (Altersdiabetes) zugelassen [15-18], der im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ I bei Kindern und Jugendlichen nicht sehr verbreitet ist [12]. Einige Wirkstoffe sind ferner explizit nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen [15, 16, 18].</p> <p>Die ICD-10 Diagnose ist nicht mit in die Analyse eingegangen. Da der Diabetes mellitus Typ 2 über Jahre und Jahrzehnte vorliegt, wird diese „Dauerdiagnose“ ggf. nicht bei jeder Visite im Analysezeitraum kodiert. Die Einbeziehung könnte daher zu Unterschätzungen führen. Da die Arzneimittel, die als Aufgreifkriterium gewählt wurden, für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ II und in keinen weiteren Indikationen zugelassen sind, kann dies die Zielpopulation auch ohne zusätzliche ICD-10 Diagnose abbilden.</p> <p>Die vom IQWiG angemerkte Abweichung in der Größe der Patientenspopulationen zwischen der ersten Nutzenbewertung von Vildagliptin und der erneuten Bewertung kann durch unterschiedliche Faktoren bedingt sein. So sind die neueren Daten entsprechend aktueller und es liegt eine andere Datenquelle vor.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten im Beschluss handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</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. Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebene Patientenzahl der entsprechenden Therapiesituation.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der im Dossier genutzten HRI Datenbank wurde auf eine repräsentative Stichprobe zurückgegriffen. In der „Anlage 3 Berechnungsergebnisse“ des Bundesversicherungsamtes vom 14.03.2014 zum Risikostrukturausgleich [19] wurden in der Vollerhebung der Diagnosen aus 2012 für Diabetes (Krankheit Nummer 58) 7.199.377 Versicherte mit mindestens einer ambulanten gesicherten Diagnose berichtet. Die Extrapolation der HRI Datenbank kommt auf 6.971.192 Versicherte. Das bedeutet, dass die Stichprobe nahezu der Morbidität in der GKV für Diabetes mellitus mit einer nur leichten Unterschätzung entspricht.</p>	
<p>9) Bibliographische Literaturrecherche</p> <p>Im Abschnitt 2.7.2.3.1 beschreibt das IQWiG, dass es zu anderen Trefferzahlen komme als vom pU angegeben, ohne dass sich daraus in der Konsequenz ein anderer Studienpool ergab.</p> <p>Hierzu ist anzumerken, dass über unterschiedliche Suchplattformen auf die Datenbank „Medline“ zugegriffen werden kann. Dies kann zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.</p> <p>In der Konsequenz ergibt sich hier kein relevanter Unterschied – die Darstellung ist damit vollständig.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Konsequenzen für diese konkrete Nutzenbewertung von Vildagliptin.</p>
<p>10) Darstellung mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen</p> <p>Das IQWiG merkt auf Seite 17 bzw. 33 des Bewertungsberichtes zu den Beschreibungen der mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen an, dass diese nicht explizit aufgeführt seien, die Studie aber auch nicht dafür konzipiert gewesen sei, einen Unterschied in diesem Bereich zu zeigen.</p>	<p>Ergebnisse zur Gesamtmortalität ließen sich nur aus den Angaben zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen ((S)UE) der Studie LAF237ADE08 ableiten. In der Studie LAF237ADE08 wurde kein Endpunkt zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen erhoben. Die Studie war zudem hinsichtlich Patientenzahl und Studiendauer nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Vildagliptin in Kombination mit Gli-</p>

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der folgenden Tabelle sind Ereignisse entsprechend des Studienabschlussberichts dargestellt. Es ergibt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Therapien. Weitergehende Analysen (z.B. Subgruppen- und Subpopulationen) sind aufgrund der niedrigen Ereignisraten nicht zielführend.</p>				<p>mepirid gegenüber NPH-Insulin in Kombination mit bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse zur Mortalität können vor dem Hintergrund der Planung des Endpunktes als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen (kein Ereignis im Vildagliptinarm (N=82), 1 Ereignis im Vergleichsarm (N=79) sowie insbesondere der relativ kurzen Beobachtungsdauer (24 Wochen) nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p>
Preferred term	Vildagliptin N=82	NPH insulin N=79	Total N=161	
Number (%) of patients with at least one treatment emergent adverse event				
AORTIC VALVE SCLEROSIS	1 (1.2%)	-	1 (0.6%)	
ATRIAL FIBRILLATION	-	1 (1.3%)	1 (0.6%)	
CARDIAC DISCOMFORT	1 (1.2%)	-	1 (0.6%)	
MITRAL VALVE INCOMPETENCE	1 (1.2%)	-	1 (0.6%)	
MYOCARDIAL INFARCTION	-	1 (1.3%)	1 (0.6%)	
CAROTID ARTERY STENOSIS	1 (1.2%)	-	1 (0.6%)	
DIABETIC NEUROPATHY	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
DIABETIC FOOT	1 (1.2%)	-	1 (0.6%)		
Ereignisse entsprechend Auszug aus Tabelle 14.3.1-1.1 des Studienberichts zur Studie CLAF237ADE08: Treatment emergent adverse events, regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term and treatment					

Vergrößerte Darstellung der Tabelle zu Punkt 7

Lauer Taxe 15.03.2015

Insulinzubehör	PZN	Bezeichnung	AVP/UVp min
Blutzuckermessgerät	09745960	MIA BZ Blutzucker-Messgerät	9,90 €
Stechhilfe	03286540	MEDITOUCH Stechhilfe	7,95 €
Insulinpen	03820689	BERLIPEN 301 f.3 ml Patrone gelb	47,09 €

Insulinzubehör	PZN	Bezeichnung	ApU min*
Insulinspritzen inkl. Kanüle (100 Spritzen)	10554567	INSULINSPRITZEN 0,3 ml U100 R0 Kanüle 30 Gx12 mm	10,91 €

Insulinzubehör	PZN	Bezeichnung	AVP/UVp max
Blutzuckermessgerät	07389596	BLUTZUCKER MESSGERÄT sprechend Gluki Plus	768,00 €
Stechhilfe	01352267	AUTOLET Impression Stechhilfe	25,66 €
Insulinpen	09732414	ESYSTA Pen Insulinpen für alle gängigen Insuline	192,58 €

Insulinzubehör	PZN	Bezeichnung	ApU max*
Insulinspritzen inkl. Kanüle (100 Spritzen)	02514878	BD SAFETYGLIDE TNT Insulin 1 ml 28 G 1/2	63,69 €

AVP = Apothekenverkaufspreis

UVp = unverbindliche Preisempfehlung (unterliegen nicht der Preisspannenverordnung)

PZN = Pharmazentralnummer

ApU = Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens

* ApU, da in überwiegender Zahl die Angabe des AVP in der Lauer Taxe fehlt

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH, *Fachinformation Galvus*. 2014.
2. Nordisk Novo, *Fachinformation Protaphane®*. 2014.
3. Matthaei, S., et al. *Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. 2009 17.03.2015]; Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf.
4. American Diabetes Association, *Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions*. *Diabetes Care*, 2015. **38 Suppl**: p. S4.
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung*. 2014 16.03.2015]; Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin*. 2013 16.03.2015; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf.
7. MSD SHARP & DOHME GMBH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®), Modul 4 B, Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin*. 2013; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-284/2013-03-26_Modul4B_Sitagliptin.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Saxagliptin*. 2013 19.03.2015]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin*. 2013 16.03.2015]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf.
10. IQWiG. *Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung), Auftrag: D12-01*. 2014 16.03.2015; Available from: https://www.iqwig.de/download/D12-01_Vorbericht_Kontinuierliche-Glukosemessung-CGM-mit-Real-Time-Messg....pdf.
11. IQWiG. *Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2*. 2009 16.03.2015; Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-08_Abschlussbericht_Zuckerselbstmessung_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus*. 2012 16.03.2015; Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid*. 2014 16.03.2014; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_BAnz.pdf.
14. 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) Fingolimod*. 2012 16.03.2015]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1468/2012-03-29_AM-RL-XII_Fingolimod_BAnz.pdf.
15. Sanofi-Aventis, *Fachinformation Euglucon N*. 2014.
16. Sanofi-Aventis, *Fachinformation Amaryl*. 2014.
17. Merck Serono, *Fachinformation Glucophage 500-1000mg Filmtabletten*. 2014.
18. MSD, *Fachinformation Januvia*. 2014.
19. Bundesversicherungsamt. *Festlegung der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2015*. 2014 16.03.2015]; Available from: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2015/20140314_Festlegung_Krankheiten.zip.

5.2 Stellungnahme der NovoNordisk Pharma GmbH

Datum	03. März 2015
Stellungnahme zu	Vildagliptin (Galvus®, Jalra®, Xiliarx®)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Brucknerstr. 1 D - 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: NovoNordisk

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02. März 2015 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte erneute Nutzenbewertung für Vildagliptin (Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®]) von Novartis zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit max. verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt sind und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, veröffentlicht [1]. Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde für die Kombination als zu prüfende Therapie bestimmt: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)</p> <p>In seinem Bewertungsbericht kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass aus unterschiedlichen Gründen kein Zusatznutzen von Vildagliptin belegt ist.</p> <p>1) Zum Vergleich von Vildagliptin + Glimepirid mit Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glimepirid legt der Hersteller die Studie LAF237ADE08 – BENEFIT vor. Dabei wurde NPH-Insulin gemäß Fachinformation auf Basis der Plasmaglukose titriert [2]. Für Vildagliptin ist gemäß Fachinformation eine feste Dosis von 50 mg vorgesehen [3].</p> <p>Da eine Titration nur im Humaninsulin-Arm stattgefunden hat, stellt die Studie LAF237ADE08 – BENEFIT nach Ansicht des IQWiG ei-</p>	

Stellungnehmer: NovoNordisk

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nen Vergleich zweier Therapieregimen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) und nicht allein zweier Wirkstoffe dar und kann daher nicht ausreichend sicher interpretiert werden. Dies betrifft insbesondere die Endpunkte zu Hypoglykämien, da deren Auftreten vom HbA _{1c} -Wert abhängt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>In Studie LAF237ADE08 – BENEFIT wurde NPH-Insulin gemäß Fachinformation auf Basis der Plasmaglukose titriert [2]. Für Vildagliptin war in der Studie gemäß Fachinformation eine feste Dosis von 50 mg vorgesehen [3]. Dies veranlasste das IQWiG zu der Kritik, dass nun ein Vergleich zweier Therapieregime (Therapiestrategie plus Wirkstoff) vorliegt und eine Interpretation der Ergebnisse nicht ausreichend sicher auf die Wirkstoffe zurückzuführen sei.</p> <p>Die Wirkung eines Arzneimittels basiert auf dem Zusammenspiel aus Therapiestrategie und Wirksamkeit. Die Wirkung von NPH-Insulin ist durch die Titration in der Studie LAF237ADE08 – BENEFIT dargestellt. Nach Ansicht von Novo Nordisk ist die Betrachtung der Wirkung und nicht ausschließlich nur der Wirksamkeit eines Arzneimittels zielführend. Andernfalls können zwei Therapien mit unterschiedlichen Therapieregimen nicht zulassungskonform verglichen werden. Wenn ein zulassungskonformer Vergleich von zwei Therapien mit unterschiedlichen Therapieregimen jedoch nicht möglich ist, sollte diese Gegebenheit im Vorfeld bei der Wahl der</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit 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, wie folgt bewertet:</p> <p>Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) die randomisierte, offene Studie LAF237ADE08 (BENEFIT) vorgelegt, in der die Kombination von Vildagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid im</p>

Stellungnehmer:NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ZVT berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach Ansicht von Novo Nordisk bietet die Studie LAF237ADE08 – BENEFIT Evidenz und Validität für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vildagliptin + Glimepirid gegenüber der festgesetzten ZVT Humaninsulin + Glimepirid.</p>	<p>Verhältnis zu Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Glimepirid untersucht wurde.</p> <p>In der Studie LAF237ADE08 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber Metformin untersucht, die trotz einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und den Wirkstoff Glimepirid in stabiler Dosis von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg Glimepirid) erhielten. Während der gesamten Studiendauer sollten die Patienten ihre jeweilige Glimepirid-Dosis unverändert fortführen. Die Anwendung weiterer Antidiabetika war nicht erlaubt.</p> <p>Eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$; eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von $7,0\%$ bis $\leq 8,5\%$. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte einen HbA1c-Ausgangswert von maximal $7,60\%$. Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme zu Vildagliptin (N=83²⁶) zusätzlich zu Glimepirid bzw. NPH-Insulin zusätzlich zu Glimepirid (N=79) randomisiert. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Nach der Randomisierung erhielten die</p>

²⁶ In der Gesamtpopulation, die der Auswertung zugrunde lag (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen.

Stellungnehmer:NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten entweder 50 mg/Tag Vildagliptin oder NPH-Insulin in einer Anfangsdosierung von 0,3 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag, abhängig vom Body-Mass-Index. Dosiserhöhungen des NPH-Insulins in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert (>100 mg/dl) waren nach 2 und 4 Wochen Behandlung vorgesehen, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung (Erhöhung der Insulindosis um 2 bis 8 IE/Tag in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert²⁷) wurde bei der Visite daran ausgerichtet, ob der innerhalb der letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage gemessene höchste Nüchternblutzuckerwert mehr als 100 mg/dl betrug und unter der zuletzt angewandten Insulindosis keine Hypoglykämie-Symptome aufgetreten und kein Nüchternblutglukosewert von ≤50 mg/dl gemessen wurde. Bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.</p> <p>Die Anpassung der Insulindosierung war somit starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternblutzuckerwert ≤100 mg/dl) ausgerichtet und eine der üblichen Versorgungspraxis</p>

²⁷ 2 IE /Tag (> 100 mg/ dl - ≤ 120 mg/dl) oder 4 IE/Tag (> 120 mg/ dl - ≤ 140 mg/dl) oder 6 IE/Tag (> 140 mg/ dl - ≤ 160 mg/dl) oder 8 IE/Tag (> 160 mg/dl)

Stellungnehmer:NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>entsprechende ausreichende Flexibilität des Arztes - auch bei angestrebter Normoglykämie - zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes in der Studie LAF237ADE08 nicht erkennbar. Üblicherweise wird die Insulindosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken (wie Hypoglykämien) und unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und weiteren Faktoren festgesetzt^{6,28}.</p> <p>Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von >100 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des NPH-Insulins vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird²⁹. 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 bei 7,0 bis 8,5 %, bei ca. 50 % der Patienten bei maximal 7,6 %. Somit lag der HbA1c-Wert für einen Teil der Studienpopulation bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor für die Therapieeinstellung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2⁶.</p>

²⁸ Fachinformation Huminsulin

²⁹ 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:NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten eine derartige Therapieintensivierung, insbesondere hinsichtlich des straffen Titrationsschemas des NPH-Insulins anstelle einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, wie in der Fachinformation vorgesehen, und unter Berücksichtigung des Alters der Patienten (60% der Patienten > 65 Jahre), angezeigt war.</p> <p>Im Vergleichsarm wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich stärker abgesenkt als im Vildagliptinarm. Die HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen beiden Behandlungsarmen beträgt nach 12 Wochen 0,27 [0,03; 0,51] und nach 24 Wochen 0,32 [0,06; 0,58] Prozentpunkte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie LAF237ADE08 beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimepirid) gegenüber dem Interventionsarm (Vildagliptin + Glimepirid), durch die intensive Titration des NPH-Insulins bedingt ist und zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte der Studie, insbesondere zu den Hypoglykämien, führt.</p> <p>Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz der Wirkstoffe erfolgte, wird die Studie LAF237ADE08 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonyl-</p>

Stellungnehmer:NovoNordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		harnstoff – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung) - Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vildagliptin (Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®]). Stand: 12.2014. [Zuletzt geprüft am: 03.03.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/151/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>.
2. Lilly. Fachinformation Huminsulin[®]. Stand: 06.2012. [Zuletzt geprüft am: 03.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung; Suche nach "Huminsulin").
3. Novartis Pharma. Fachinformation Galvus[®]. Stand: 11.2014. [Zuletzt geprüft am: 03.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff nach Anmeldung für Fachkreise; Suche nach "Vildagliptin").

5.3 Stellungnahme Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Datum	23. März 2015
Stellungnahme zu	Vildagliptin (Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®]) IQWiG-Berichte – Nr. 281, Auftrag A14-46, Version 1.0, Stand: 25.02.2015
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein sowie vom Co-Promotion Partner Lilly Deutschland GmbH (mitverantwortlich für den Inhalt der Stellungnahme) Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.11ff	<p>Führung der Therapie in den Armen der BENEFIT Studie</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in einer oralen Zweifachkombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist, hatte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie „Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin“ festgelegt. Der pU ist der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt und hat Glimepirid als Sulfonylharnstoff gewählt.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG stellt die BENEFIT Studie einen Vergleich unterschiedlicher Therapieregime dar. Es wird angemerkt, dass „nur im Insulinarm, nicht jedoch im Vildagliptinarm eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff (...) durchgeführt wurde.“ (IQWiG, 2015)</p> <p>Ein Vergleich der Fachinformationen der beteiligten Wirkstoffe zeigt, dass ein anderes Vorgehen als eine fixe Dosierung von Vildagliptin und eine individuelle Therapie im NPH-Vergleichsarm gar nicht möglich, da nicht zulassungskonform gewesen wäre:</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit 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, wie folgt bewertet:</p> <p>Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) die randomisierte, offene Studie LAF237ADE08 (BENEFIT) vorgelegt, in der die Kombination von Vildagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid im</p>

Stellungnehmer: Boehringer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fachinformation Galvus® (Vildagliptin) (Novartis, 2014):</p> <p>„2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung Jede Tablette enthält 50 mg Vildagliptin.“</p> <p>„4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Dosierung</u> Erwachsene: „Wenn Vildagliptin in einer Zweifach-Kombinations-therapie mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis 50 mg einmal täglich morgens. In dieser Patientengruppe war 100 mg Vildagliptin täglich nicht wirksamer als 50 mg Vildagliptin einmal täglich.“</p> <p>Fachinformation Protaphane® (NPH-Insulin) (Novo Nordisk, 2014):</p> <p>„4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Dosierung</u> Die Dosierung von Protaphane® ist individuell und wird gemäß dem Bedarf des Patienten bestimmt.“</p>	<p>Verhältnis zu Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Glimepirid untersucht wurde.</p> <p>In der Studie LAF237ADE08 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber Metformin untersucht, die trotz einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und den Wirkstoff Glimepirid in stabiler Dosis von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg Glimepirid) erhielten. Während der gesamten Studiendauer sollten die Patienten ihre jeweilige Glimepirid-Dosis unverändert fortführen. Die Anwendung weiterer Antidiabetika war nicht erlaubt.</p> <p>Eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$; eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von $7,0\%$ bis $\leq 8,5\%$. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte einen HbA1c-Ausgangswert von maximal $7,60\%$. Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme zu Vildagliptin (N=83³⁰) zusätzlich zu Glimepirid bzw. NPH-Insulin zusätzlich zu Glimepirid (N=79) randomisiert. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Nach der Randomisierung erhielten die</p>

³⁰ In der Gesamtpopulation, die der Auswertung zugrunde lag (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen.

Stellungnehmer: Boehringer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten entweder 50 mg/Tag Vildagliptin oder NPH-Insulin in einer Anfangsdosierung von 0,3 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag, abhängig vom Body-Mass-Index. Dosiserhöhungen des NPH-Insulins in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert (>100 mg/dl) waren nach 2 und 4 Wochen Behandlung vorgesehen, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung (Erhöhung der Insulindosis um 2 bis 8 IE/Tag in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert³¹) wurde bei der Visite daran ausgerichtet, ob der innerhalb der letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage gemessene höchste Nüchternblutzuckerwert mehr als 100 mg/dl betrug und unter der zuletzt angewandten Insulindosis keine Hypoglykämie-Symptome aufgetreten und kein Nüchternblutglukosewert von ≤50 mg/dl gemessen wurde. Bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.</p> <p>Die Anpassung der Insulindosierung war somit starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternblutzuckerwert ≤100 mg/dl) ausgerichtet und eine der üblichen Versorgungspraxis</p>

³¹ 2 IE /Tag (> 100 mg/ dl - ≤ 120 mg/dl) oder 4 IE/Tag (> 120 mg/ dl - ≤ 140 mg/dl) oder 6 IE/Tag (> 140 mg/ dl - ≤ 160 mg/dl) oder 8 IE/Tag (> 160 mg/dl)

Stellungnehmer: Boehringer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>entsprechende ausreichende Flexibilität des Arztes - auch bei angestrebter Normoglykämie - zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes in der Studie LAF237ADE08 nicht erkennbar. Üblicherweise wird die Insulindosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken (wie Hypoglykämien) und unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und weiteren Faktoren festgesetzt^{6,32}.</p> <p>Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von >100 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des NPH-Insulins vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird³³. 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 bei 7,0 bis 8,5 %, bei ca. 50 % der Patienten bei maximal 7,6 %. Somit lag der HbA1c-Wert für einen Teil der Studienpopulation bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor für die Therapieeinstellung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2⁶.</p>

³² Fachinformation Huminsulin

³³ 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: Boehringer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten eine derartige Therapieintensivierung, insbesondere hinsichtlich des straffen Titrationsschemas des NPH-Insulins anstelle einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, wie in der Fachinformation vorgesehen, und unter Berücksichtigung des Alters der Patienten (60% der Patienten > 65 Jahre), angezeigt war.</p> <p>Im Vergleichsarm wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich stärker abgesenkt als im Vildagliptinarm. Die HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen beiden Behandlungsarmen beträgt nach 12 Wochen 0,27 [0,03; 0,51] und nach 24 Wochen 0,32 [0,06; 0,58] Prozentpunkte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie LAF237ADE08 beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimepirid) gegenüber dem Interventionsarm (Vildagliptin + Glimepirid), durch die intensive Titration des NPH-Insulins bedingt ist und zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte der Studie, insbesondere zu den Hypoglykämien, führt.</p> <p>Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz der Wirkstoffe erfolgte, wird die Studie LAF237ADE08 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonyl-</p>

Stellungnehmer: Boehringer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		harnstoff – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.
S. 14	<p>Eignung des Blutzuckerzielwertes für die eingeschlossenen Patienten</p> <p>In der BENEFIT Studie war die Anpassung (nur) der Insulindosierung an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwertes (Nüchternblutglukosewert ≤ 100 mg/dl) ausgerichtet. Das IQWiG kritisiert dieses Vorgehen und argumentiert, dass sich in der Studie „ein großer Teil von Patienten, bei denen der in der Studie vorgegebene normnahe Nüchternblutglukosewert möglicherweise kein optimales Therapieziel darstellt“, befand. „So waren z. B. 60 % der Patienten der Studie BENEFIT 65 Jahre und älter. Gleichzeitig hatte die Hälfte der Teilnehmer einen HbA1c-Ausgangswert von maximal 7,60 %.“</p> <p>Hierzu muss festgehalten werden, dass die aktuelle Nationale VersorgungsLeitlinie keine konkreten Empfehlungen für ältere Patienten enthält. Die Orientierungsgrößen für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus liegen für HbA1c in einem Zielkorridor von 6,5-7,5% und für die Nüchtern-Plasmaglukose von 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) (Bundesärztekammer et al., 2013).</p>	

Literaturverzeichnis

BUNDESÄRZTEKAMMER, KASSENÄRZTLICHE, B. & ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN, F. 2013. *RE: Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 3.*

IQWIG. 2015. *RE: Vildagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.*

NOVARTIS. 2014. *RE: Fachinformation Galvus®: November 2014.*

NOVO NORDISK. 2014. *RE: Fachinformation Protaphane®: Juni 2014.*

5.4 Stellungnahme Prof. Dr. med. Thomas Forst

Datum	18.03.2015
Stellungnahme zu	Vildagliptin Dossierbewertung A-14-46
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Thomas Forst Haydnstrasse 10 55130 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Forst

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>An vielen Stellen der Dossierbewertung A 14-46 zu Vildagliptin wird darauf verwiesen, daß die Studie LAF237ADE08 – BENEFIT nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, da in dieser Studie zwei Therapieregime verglichen werden. Nach Ansicht des IQWiG kann daher kein Vergleich der Wirkstoffe vorgenommen werden. Dies ist nachvollziehbar, ergibt sich aber zwangsläufig aus der Wahl der Vergleichssubstanz (NPH-Insulin), die wiederum durch den GbA vorgegeben wurde. Im Fall eines Vergleichs von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff mit NPH-Insulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kommt man zwangsläufig zu einem Vergleich zweier Therapieregime. Die Auswahl der Wirkstoffe bestimmt hierbei die Therapiestrategie. Eine Therapie mit NPH Insulinen in Kombination mit Sulfonylharnstoffen zieht eine Blutglukosekontrolle und eine entsprechende Anpassung der Insulindosis nach sich. Dementgegen ist eine Dossisanpassung von Vildagliptin in Kombinationbehandlung mit Sulfonylharnstoffen im Widerspruch zur Zulassung und auch medizinisch wenig sinnvoll. Hier treffen die Vorgaben in der Methodik des IQWiG auf zulassungsbedingte Einschränkungen und medizinische Grundlagen der pharmakologischen Therapie mit Insulinen. Eine Bewertung der Wirkstoffe unabhängig vom Therapieregime ist in diesem Fall tatsächlich nicht möglich und deckt damit einen schweren Mangel in den Kriterien des Bewertungsverfahrens auf. Eine Unzulänglichkeit im</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit 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, wie folgt bewertet:</p> <p>Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) die randomisierte, offene Studie LAF237ADE08 (BENEFIT) vorgelegt, in der die Kombination von Vildagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid im Verhältnis zu Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Glimepirid untersucht wurde.</p> <p>In der Studie LAF237ADE08 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber</p>

Stellungnehmer: Prof. Forst

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertungsverfahren des IQWiG sollte aber nicht zum Ausschluss von möglicherweise wichtigen Studien zur Bewertung einer Substanz führen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ich stimme hier der Auffassung des IQWiG zu, dass die durch den GbA vorgegebene "sinnvolle Vergleichssubstanz (Vergleichstherapie)" zu einer Nutzenbewertung von Vildagliptin tatsächlich nicht sinnvoll ist.</p> <p>Überprüfung der sinnvollen Vergleichssubstanzen durch den GbA. Überprüfung zur Sinnhaftigkeit der Methodik zur Beurteilung zweier Wirkstoffe die zwangsläufig unterschiedliche Therapieregime nach sich ziehen. Berücksichtigung der Studie LAF237ADE08.</p>	<p>Metformin untersucht, die trotz einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und den Wirkstoff Glimepirid in stabiler Dosis von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg Glimepirid) erhielten. Während der gesamten Studiendauer sollten die Patienten ihre jeweilige Glimepirid-Dosis unverändert fortführen. Die Anwendung weiterer Antidiabetika war nicht erlaubt.</p> <p>Eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$; eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von $7,0\%$ bis $\leq 8,5\%$. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte einen HbA1c-Ausgangswert von maximal $7,60\%$. Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme zu Vildagliptin (N=83³⁴) zusätzlich zu Glimepirid bzw. NPH-Insulin zusätzlich zu Glimepirid (N=79) randomisiert. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 50 mg/Tag Vildagliptin oder NPH-Insulin in einer Anfangsdosierung von 0,3 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag, abhängig vom Body-Mass-Index. Dosiserhöhungen des NPH-Insulins in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert (>100 mg/dl) waren nach 2 und 4 Wochen Behandlung vorgesehen, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung (Erhöhung der Insulindosis um 2 bis 8 IE/Tag in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert³⁵) wurde bei der Visite daran ausgerichtet, ob der innerhalb der</p>

³⁴ In der Gesamtpopulation, die der Auswertung zugrunde lag (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen.

³⁵ 2 IE /Tag (> 100 mg/ dl - ≤ 120 mg/dl) oder 4 IE/Tag (> 120 mg/ dl - ≤ 140 mg/dl) oder 6 IE/Tag (> 140 mg/ dl - ≤ 160 mg/dl) oder 8 IE/Tag (> 160 mg/dl)

Stellungnehmer: Prof. Forst

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage gemessene höchste Nüchternblutzuckerwert mehr als 100 mg/dl betrug und unter der zuletzt angewandten Insulindosis keine Hypoglykämie-Symptome aufgetreten und kein Nüchternblutglukosewert von ≤ 50 mg/dl gemessen wurde. Bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.</p> <p>Die Anpassung der Insulindosierung war somit starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwertes (Nüchternblutzuckerwert ≤ 100 mg/dl) ausgerichtet und eine der üblichen Versorgungspraxis entsprechende ausreichende Flexibilität des Arztes - auch bei angestrebter Normoglykämie - zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes in der Studie LAF237ADE08 nicht erkennbar. Üblicherweise wird die Insulindosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken (wie Hypoglykämien) und unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und weiteren Faktoren festgesetzt^{6,36}.</p> <p>Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von >100 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des NPH-Insulins vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird³⁷. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit ebenfalls noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiser-</p>

³⁶ Fachinformation Huminsulin

³⁷ 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: Prof. Forst

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>höhung erfolgen.</p> <p>Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn bei 7,0 bis 8,5 %, bei ca. 50 % der Patienten bei maximal 7,6 %. Somit lag der HbA1c-Wert für einen Teil der Studienpopulation bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor für die Therapieeinstellung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2⁶.</p> <p>Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten eine derartige Therapieintensivierung, insbesondere hinsichtlich des straffen Titrationsschemas des NPH-Insulins anstelle einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, wie in der Fachinformation vorgesehen, und unter Berücksichtigung des Alters der Patienten (60% der Patienten > 65 Jahre), angezeigt war.</p> <p>Im Vergleichsarm wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich stärker abgesenkt als im Vildagliptinarm. Die HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen beiden Behandlungsarmen beträgt nach 12 Wochen 0,27 [0,03; 0,51] und nach 24 Wochen 0,32 [0,06; 0,58] Prozentpunkte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie LAF237ADE08 beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimепirid) gegenüber dem Interventionsarm (Vildagliptin + Glimепirid), durch die intensive Titration des NPH-Insulins bedingt ist und zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte der Studie, insbesondere zu den Hypoglykämien, führt.</p> <p>Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz der Wirkstoffe erfolgte, wird die Studie LAF237ADE08 zur Bewertung eines Zusatz-</p>

Stellungnehmer: Prof. Forst

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.
<p>Seite 5</p> <p>Aussage des IQWiG: <i>“ Die Anpassung der Insulindosierung war starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternblutglukosewert ≤ 100 mg/dl) ausgerichtet und eine ausreichende Flexibilität des Arztes – auch bei angestrebter Normoglykämie – zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung in der Anlage der Studie BENEFIT nicht erkennbar.“</i></p> <p>Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie und nicht um eine Beobachtungsstudie in der potentielle Vorteile einer individualisierten Zielwerttherapie untersucht wurden. Auch wenn ich dem IQWiG insofern zustimme, das die Frage einer individualisierten Therapie klinisch absolut relevant ist, ist diese Frage nicht anhand einer standardisierten, randomisierten, kontrollierten Studie möglich. Die Vorgabe eines “starren“ Zielblutzuckerwertes von 100 mg/dl ist in kontrollierten Studien mit Basalinsulinen Standard, ebenso wie das in der Studie empfohlene Titrationschema. Die Studienärzte konnten jedoch jederzeit eine andere Dosis aufgrund individueller Entscheidungskriterien wählen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da irreführend sollten entsprechende Passagen in der Dossierbewertung korrigiert werden.</p>	Siehe Ausführungen, Seite 90 ff.

Stellungnehmer: Prof. Forst

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seite 12</p> <p><i>Aussage des IQWIG: “ Die Anpassung der Insulindosierung war starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternblutglukosewert ≤ 100 mg/dl) ausgerichtet und eine ausreichende Flexibilität des Arztes – auch bei angestrebter Normoglykämie – zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung in der Anlage der Studie BENEFIT nicht erkennbar.“</i></p> <p>Eine Anpassung der Dosis des NPH Insulin erfolgt lege artis auf der Grundlage der Nüchternblutzuckerwerte. Ein Zielwert von 100mg/dl ist dabei durchaus als Standard einzustufen und gilt als Kriterium einer möglichst optimierten Basalinsulintitration. Es bleibt unklar was mit der Aussage “Ausreichende Flexibilität des Arztes – auch bei angestrebter Normoglykämie“ im Bericht des IQWIG zum Ausdruck gebracht werden soll.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Dieser Satz macht inhaltlich gar keinen Sinn und sollte sinngemäß korrigiert oder entfernt werden.</p>	<p>Siehe Ausführungen, Seite 90 ff.</p>
<p>Seite 12</p> <p>In der Grafik werden Mittelwerte und Standardfehler angegeben. Dies ist unüblich, gebräuchlich wären Mittelwerte und Standardabweichungen. Hierdurch wirkt die Grafik in Ihrer Aussage verzerrt und gibt (gewollt oder ungewollt) einen überzogenen Ein-</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Konsequenzen für diese konkrete Nutzenbewertung von Vildagliptin.</p>

Stellungnehmer: Prof. Forst

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>druck der Überlegenheit des NPH-Ins in diesem Aspekt wieder falschen Eindruck wieder.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Im Interesse einer ausgewogenen Darstellung sollte die Grafik mit Angabe von Mittelwert und Standardabweichung dargestellt werden.</p>	
<p>Seite 13</p> <p><i>Aussage des IQWiG: " Dabei war es den Prüfärzten auch nach Woche 4 über den gesamten Studienverlauf möglich, die Insulindosis zu erhöhen."</i></p> <p>Es war den Prüfärzten genauso möglich im Falle von Hypoglykämien die Dosis zu reduzieren!</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Im Interesse einer ausgewogenen Darstellung sollte die Aussage korrigiert werden.</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 90 ff.</p>
<p>Seite 13</p> <p><i>Aussage des IQWiG: " Dass die unterschiedlichen Therapiestrategien in der Studie auch umgesetzt wurden, zeigt sich zudem darin, dass bei 71 % der Studienteilnehmer im Insulinarm die Insulindosis im Lauf der Studie mindestens einmal erhöht wurde.</i></p>	

Stellungnehmer: Prof. Forst

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Dosiserhöhung (Dosistitration!) ist im Rahmen der Neu-Einleitung einer Insulintherapie nicht ungewöhnlich und spiegelt lediglich das vorsichtige Einschleichen der Therapie wieder. In der diskutierten Studie spricht dies eher für eine zurückhaltende Titration durch die Prüfarzte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Aussage ist stellt allgemein anerkannte Grundlagen der Insulintherapie in Frage und sollte gestrichen werden.</p>	
<p>Seite 14</p> <p><i>Aussage des IQWiG: "Wie bereits dargestellt, erfolgte in der Studie BENEFIT keine individuelle Nutzen-Risiko- Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes. Es befand sich in der Studie jedoch ein großer Teil von Patienten, bei denen der in der Studie vorgegebene normnahe Nüchternblutglukosewert möglicherweise kein optimales Therapieziel darstellt. So waren</i></p> <p><i>z. B. 60 % der Patienten der Studie BENEFIT 65 Jahre und älter. Gleichzeitig hatte die Hälfte der Teilnehmer einen HbA1c-Ausgangswert von maximal 7,60 %.</i></p> <p>Auf welchen Daten beruht diese Stellungnahme der IQWiG Autoren? Für Typ 2 Diabetiker ist ein Alter über 65 Jahren nicht ungewöhnlich. Dennoch spricht dies nicht gegen eine Titration des Nüchternblutzuckerwertes auf 100 mg/dl. Liegen dem IQWiG hier andere Informationen vor. Bei der Formulierung einer derartigen</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 90 ff.</p>

Stellungnehmer: Prof. Forst

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behauptung ist ein Quellverweis unabdingbar. Was bedeutet die Aussage dass die Hälfte der Teilnehmer einen HbA1c Ausgangswert von maximal 7,60% hatte? Ist man hier der Meinung das eine Intensivierung der Behandlung in dieser Patientengruppe nicht sinnvoll ist? Auch für dieses Statement wäre ein Quellverweis dringend erforderlich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ohne Quellangaben sollten diese höchst strittigen Behauptungen dringend korrigiert werden.</p>	

5.5 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.

Datum	19.03.2015
Stellungnahme zu	Stellungnahme Vildagliptin / Galvus [®] , Jalra [®] , Xiliarx [®]
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. Oliver Schnell Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de</p> <p>Prof. Dr. Hellmut Mehnert Ehrevorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und Eh- renvorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg</p> <p>Prof. Dr. Rüdiger Landgraf Deutsche Diabetes-Stiftung Staffelseestr. 6 81477 München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch Internist – Endokrinologie und Diabetologie Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabe- tes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektro-
nisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzu-
reichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenz-
liste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung des DPP-4-Hemmers Vildagliptin (IQWiG-Berichte – Nr. 281) vom 25.02.2015 aus, es sei kein Zusatznutzen feststellbar. Demgegenüber sehen die Autoren dieser Stellungnahme einen Zusatznutzen, der sich aus dem niedrigen Hypoglykämie-Risiko und günstigen Effekten auf das Körpergewicht ableitet.</p>	
<p>In der Studie LAF237ADE08 wurde die Therapie mit Vildagliptin gegen NPH-Inulin als Add-on zu einer bestehenden Glimepirid-Therapie verglichen [1]. Gegen die Bewertung der Studie durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sind folgende Einwände zu erheben:</p>	
<p>Das IQWiG stützt seine Einschätzung vor allem darauf, dass nur im Insulin-Arm eine Zielwert-gesteuerte Dosis-Titrierung durchgeführt wurde, nicht aber im Vildagliptin-Arm. Damit – so das IQWiG – bleibe unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder die Therapiestrategien zurückzuführen sind. Die Ergebnisse der Studie LAF237ADE08 seien aus diesem Grund nicht sinnvoll interpretierbar und nicht geeignet, die Frage nach einem möglichen Zusatznutzen zu beantworten. Darüber hinaus weist das IQWiG darauf hin, dass in keinem der als relevant zu bewertenden Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestanden habe.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit 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, wie folgt bewertet:</p> <p>Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) die randomisierte, offene Studie LAF237ADE08 (BENEFIT) vorgelegt, in der die Kombination von Vildagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid im Verhältnis zu Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Glimepirid untersucht wurde.</p> <p>In der Studie LAF237ADE08 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber Metformin untersucht, die trotz einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und den Wirkstoff Glimepirid in stabiler Dosis von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg Glimepirid) erhielten. Während der gesamten Studiendauer sollten die Patienten ihre jeweilige Glimepirid-Dosis unverändert fortführen. Die Anwendung weiterer Antidiabetika war nicht erlaubt.</p> <p>Eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$; eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von $7,0\%$ bis $\leq 8,5\%$. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte einen HbA1c-Ausgangswert von maximal $7,60\%$. Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme zu Vildagliptin (N=83³⁸)</p>

³⁸ In der Gesamtpopulation, die der Auswertung zugrunde lag (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zusätzlich zu Glimperid bzw. NPH-Insulin zusätzlich zu Glimperid (N=79) randomisiert. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 50 mg/Tag Vildagliptin oder NPH-Insulin in einer Anfangsdosierung von 0,3 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag, abhängig vom Body-Mass-Index. Dosiserhöhungen des NPH-Insulins in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert (>100 mg/dl) waren nach 2 und 4 Wochen Behandlung vorgesehen, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung (Erhöhung der Insulindosis um 2 bis 8 IE/Tag in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert³⁹) wurde bei der Visite daran ausgerichtet, ob der innerhalb der letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage gemessene höchste Nüchternblutzuckerwert mehr als 100 mg/dl betrug und unter der zuletzt angewandten Insulindosis keine Hypoglykämie-Symptome aufgetreten und kein Nüchternblutglukosewert von ≤ 50 mg/dl gemessen wurde. Bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.</p> <p>Die Anpassung der Insulindosierung war somit starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwertes (Nüchternblutzuckerwert ≤ 100 mg/dl) ausgerichtet und eine der üblichen Versorgungspraxis entsprechende ausreichende Flexibilität des Arztes - auch bei angestrebter Normoglykämie - zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes in der Studie LAF237ADE08 nicht erkennbar.</p>

³⁹ 2 IE /Tag (> 100 mg/ dl - \leq 120 mg/dl) oder 4 IE/Tag (> 120 mg/ dl - \leq 140 mg/dl) oder 6 IE/Tag (> 140 mg/ dl - \leq 160 mg/dl) oder 8 IE/Tag (> 160 mg/dl)

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Üblicherweise wird die Insulindosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken (wie Hypoglykämien) und unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und weiteren Faktoren festgesetzt^{6,40}.</p> <p>Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von >100 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des NPH-Insulins vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird⁴¹. 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 bei 7,0 bis 8,5 %, bei ca. 50 % der Patienten bei maximal 7,6 %. Somit lag der HbA1c-Wert für einen Teil der Studienpopulation bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor für die Therapieeinstellung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2⁶.</p> <p>Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten eine derartige Therapieintensivierung, insbesondere hinsichtlich des straffen Titrationsschemas des NPH-Insulins anstelle einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, wie in der Fachinformation vorgesehen, und unter Berücksichtigung des Alters der Patienten (60% der Patienten > 65 Jahre), angezeigt war.</p> <p>Im Vergleichsarm wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich</p>

⁴⁰ Fachinformation Huminsulin

⁴¹ 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: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stärker abgesenkt als im Vildagliptinarm. Die HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen beiden Behandlungsarmen beträgt nach 12 Wochen 0,27 [0,03; 0,51] und nach 24 Wochen 0,32 [0,06; 0,58] Prozentpunkte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie LAF237ADE08 beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimepirid) gegenüber dem Interventionsarm (Vildagliptin + Glimepirid), durch die intensive Titration des NPH-Insulins bedingt ist und zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte der Studie, insbesondere zu den Hypoglykämien, führt.</p> <p>Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz der Wirkstoffe erfolgte, wird die Studie LAF237ADE08 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.</p>
<p>Diese formale Argumentation ist aus folgenden Gründen nicht nachvollziehbar.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Anwendung von Vildagliptin erfolgte entsprechend der Fachinformation [2]. Gleiches gilt für die Therapie mit NPH-Insulin [3]. Eine Anpassung der täglichen Insulindosis entsprechend den Plasma-Glukosewerten wird auch von der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ empfohlen [4]. Dieses Vorgehen ist im Hinblick auf eine Therapieoptimierung und aus Sicherheitsgründen (Hypoglykämie-Risiko) zu empfehlen.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hätte man bei der Durchführung der Studie etwa von der Fachinformation abweichen sollen? Würde man dieser Argumentation des IQWiG folgen, wäre ein Großteil der Studien, die einen Vergleich zwischen Insulin und oralen Antidiabetika vornehmen, wertlos.</p> <ul style="list-style-type: none"> In seiner Aussage bezüglich der Studienendpunkte bezieht sich das IQWiG lediglich auf die Zahl der Patienten mit Hypoglykämien, nicht aber auf die Gesamtzahl der Hypoglykämien. Dies ist zu kritisieren. Denn mit jeder einzelnen ernsthaften hypoglykämischen Episode steigt das Risiko einer demenziellen Entwicklung, wie eine longitudinale Studie mit annähernd 17.000 Typ 2 Diabetikern in einem mittleren Alter von 65 Jahren belegt [5]. Bei Patienten mit einer hypoglykämischen Episode war das relative Risiko um den Faktor 1,26 erhöht, nach der zweiten Episode um den Faktor 1,8 und nach der dritten Episode um den Faktor 1,94 [5]. Bezüglich der Gesamtrate hypoglykämischer Episoden bestand in der Studie LAF237ADE08 ein signifikanter Vorteil der Vildagliptin-Gruppe [1], der bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden müsste. 	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten hypoglykämischen Ereignisse, die allein auf einer Beschreibung der Symptome durch den Patienten ohne eine bestätigte erniedrigte Blutzuckermessung beruhen bzw. gemessene asymptomatische Plasmaglukose-Werte $< 71 \text{ mg/dl}^{42}$, sind nicht ausreichend valide. Nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen stellen nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Nutzenbewertung sind daher die hypoglykämischen Ereignisse relevant, die beide Kriterien (Auftreten von charakteristischen Symptomen einer Hypoglykämie zusammen mit einer bestätigten erniedrigten Blutzuckermessung) berücksichtigen.</p> <p>In der Studie LAF237ADE08 traten im Vildagliptin-Arm symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukosewert $< 71 \text{ mg/dl}^{43}$) gegenüber dem Insulin-Arm zwar seltener auf (6 (7,3 %) vs. 11 (13,9 %); RR = 0,53, 95 %-KI [0,20; 1,35], $p = 0,182$), der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Zudem ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Wie bereits ausgeführt,</p>

⁴² Endpunkte *Inzidenz von bestätigten hypoglykämischen Ereignissen; Inzidenz von symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen; Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen; Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen.*

⁴³ entspricht etwa 64 mg/dl Blutglukose

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde mit einer Dosiserhöhung des NPH-Insulins ab einem Blutglukose-Wert, der bereits im unteren anzustrebenden Bereich liegt (> 100 mg/dl Blutglukose), eine intensive blutzuckersenkende Therapie ohne die übliche individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung verfolgt, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden sein kann⁴⁴. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein schnelleres und deutlicheres Absinken des HbA1c-Wertes im Insulin-Arm zu beobachten (HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen den Behandlungsarmen in Woche 12 = 0,27 % sowie in Woche 24 0,32 %). 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 eine Senkung der HbA1c-Werte ein; diese war im Vergleich zum Insulin-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt.</p> <p>Es ist anzunehmen, dass die stärker ausgeprägte Blutzuckersenkung und damit das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien insbesondere im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimperid) nicht allein auf die verwendeten Wirkstoffe, sondern auch auf die intensive blutzuckersenkende Therapie ohne die übliche individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung mit NPH-Insulin der Studie zurückzuführen ist.</p>

⁴⁴ 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: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich im Dossier dargestellte Auswertung der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5$ %, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers generell als behandlungsbedürftig anzusehen ist, ist nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da sich auch für diese Teilpopulation ein deutlicher Unterschied bei der Änderung des mittleren HbA1c-Werts zwischen den Studienarmen zeigt, der sogar noch deutlicher ausgeprägt ist (nach 12 Wochen: 0,33 %, nach 24 Wochen: 0,38 %) als in der Gesamtpopulation der Studie LAF237ADE08. Zudem zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppen mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5$ % versus $< 7,5$ %.</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 Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen (wie neurologische Ausfälle, Koma) oder medizinischen Maßnahmen (z.B. Glukoseinfusion) verbunden waren. In der Studie ist jedoch zu diesem Endpunkt kein Ereignis aufgetreten.</p> <p>Ebenso ist der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellte Endpunkt „Jährliche Rate an hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind“ nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da von einer hohen Verzerrung dieser Ergebnisse auszugehen ist. So betrug die Studiendauer insgesamt nur 24 Wochen und eine Extrapolation der Daten aus einer 24-wöchigen Studie auf 1 Jahr wäre nur dann sachgerecht, wenn eine gleichmäßige Verteilung dieser Ereignisse über den gesamten Zeitraum gegeben ist; dies ist aber in der Studie LAF237ADE08 nicht der Fall. Zudem wurden selektiv hypoglykämische Ereignisse (symptomatisch und bestätigt) der 24-wöchigen Studie auf 1 Jahr hochgerechnet, für andere (unerwünschte) Ereignisse wurden die jährlichen Raten dagegen nicht berichtet.</p> <p>Insgesamt ist eine valide Bewertung der Ergebnisse zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien sowie zu schweren Hypoglykämien auf Basis dieser Daten nicht möglich.</p>
<p>Relevant für die Frage nach einem Zusatznutzen von Vildagliptin erscheint uns besonders der Aspekt der Therapiesicherheit. Zahlreiche Belege attestieren den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko [6-8]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz verbunden [5, 9]. Demgegenüber geht von Vildagliptin kein substanz eigenes Hypoglykämie-Risiko aus [1, 10, 11].</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 105 ff.</p> <p>Hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Sulfonylharnstoff) 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 Sulfonyl-</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	harnstoff bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende/schwere/nicht-schwere bestätigte Hypoglykämien, Gesamtrate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse) lässt sich daher insgesamt nicht ableiten.
Als weiterer Zusatznutzen ist der neutrale Effekt von Vildagliptin auf das Körpergewicht anzuführen [1, 11]. Das Erreichen des individuellen Blutzucker-Ziels unter Vermeidung substanzialer Gewichtszunahme zählt zu den generellen Anforderungen Blutzucker-senkender Therapien [4].	In der Studie LAF237ADE08 wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -0,47, 95 %-KI [-1,68; -0,73], p = 0,437) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung dieser beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.
Aufgrund des niedrigen Hypoglykämie-Risikos und der günstigen Effekte auf die Gewichtsentwicklung wird ein Zusatznutzen des DPP-4-Hemmers deutlich.	In der Gesamtschau kommt der G-BA somit auf Basis der Studie LAF237ADE08 insbesondere aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der straffen Therapieintensivierung mit NPH-Insulin im Vergleichsarm, fehlender Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit sowie der Tatsache, dass auch unbeachtet dessen bei keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vildagliptin- und dem Vergleichsarm besteht, zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen von Vildagliptin in Kombination mit 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, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin), festgestellt wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Dossier zur Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V. Vildagliptin (Galvus®; Jalra®; Xiliarx®). Modul 4 A. Stand: 27.11.2014.
2. Fachinformation Galvus. Stand: November 2014.
3. Fachinformation Protaphane. Stand: Juni 2014.
4. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 4, August 2013, zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Therapie_DM2_lang_Aug_13_geae_Nov_2014.pdf
5. Whitmer, R.A., et al., Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2009. 301(15): p. 1565-72.
6. Bolen, S., et al., Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2007. 147(6): p. 386-99.
7. Briscoe, V.J. and S.N. Davis, Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. *Clin Diabetes*, 2006. 24: p. 115-121.
8. Gabriely, I. and H. Shamon, Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. *Cleve Clin J Med*, 2004. 71(4): p. 335-42.
9. Zoungas, S., et al., Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*, 2010. 363(15): p. 1410-8.
10. Deacon, C.F., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab*, 2011. 13(1): p. 7-18.
11. Blonde, L., et al., Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial--a primary care, type 2 diabetes study. *Diabetes Obes Metab*, 2009. 11(10): p. 978-86.

5.6 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	19. März 2015
Stellungnahme zu	Vildagliptin (Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®]) IQWiG-Berichte – Nr. 281, Auftrag A14-46, Version 1.0, Stand: 25.02.2015
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg als Co-Promotion Partner von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (mitverantwortlich für den Inhalt der Stellungnahme) Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeine Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.11ff	<p>Führung der Therapie in den Armen der BENEFIT Studie</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in einer oralen Zweifachkombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist, hatte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie „Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin“ festgelegt. Der pU ist der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt und hat Glimepirid als Sulfonylharnstoff gewählt.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG stellt die BENEFIT Studie einen Vergleich unterschiedlicher Therapieregime dar. Es wird angemerkt, dass „nur im Insulinarm, nicht jedoch im Vildagliptinarm eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff (...) durchgeführt wurde.“ (IQWiG, 2015)</p> <p>Ein Vergleich der Fachinformationen der beteiligten Wirkstoffe zeigt, dass ein anderes Vorgehen als eine fixe Dosierung von Vildagliptin und eine individuelle Therapie im NPH-Vergleichsarm gar nicht möglich, da nicht zulassungskonform gewesen wäre:</p> <p>Fachinformation Galvus® (Vildagliptin) (Novartis, 2014):</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit 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, wie folgt bewertet:</p> <p>Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) die randomisierte, offene Studie LAF237ADE08 (BENEFIT) vorgelegt, in der die Kombination von Vildagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid im Verhältnis zu Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Gli-</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung Jede Tablette enthält 50 mg Vildagliptin.“</p> <p>„4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Dosierung</u> Erwachsene: „Wenn Vildagliptin in einer Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis 50 mg einmal täglich morgens. In dieser Patientengruppe war 100 mg Vildagliptin täglich nicht wirksamer als 50 mg Vildagliptin einmal täglich.“</p> <p>Fachinformation Protaphane[®] (NPH-Insulin) (Novo Nordisk, 2014):</p> <p>„4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Dosierung</u> Die Dosierung von Protaphane[®] ist individuell und wird gemäß dem Bedarf des Patienten bestimmt.“</p>	<p>mepirid untersucht wurde.</p> <p>In der Studie LAF237ADE08 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber Metformin untersucht, die trotz einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und den Wirkstoff Glimepirid in stabiler Dosis von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg Glimepirid) erhielten. Während der gesamten Studiendauer sollten die Patienten ihre jeweilige Glimepirid-Dosis unverändert fortführen. Die Anwendung weiterer Antidiabetika war nicht erlaubt.</p> <p>Eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$; eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von $7,0\%$ bis $\leq 8,5\%$. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte einen HbA1c-Ausgangswert von maximal $7,60\%$. Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme zu Vildagliptin (N=83⁴⁵) zusätzlich zu Glimepirid bzw. NPH-Insulin zusätzlich zu Glimepirid (N=79) randomisiert. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 50 mg/Tag Vildagliptin oder NPH-Insulin in ei-</p>

⁴⁵ In der Gesamtpopulation, die der Auswertung zugrunde lag (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ner Anfangsdosierung von 0,3 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag, abhängig vom Body-Mass-Index. Dosiserhöhungen des NPH-Insulins in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert (>100 mg/dl) waren nach 2 und 4 Wochen Behandlung vorgesehen, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung (Erhöhung der Insulindosis um 2 bis 8 IE/Tag in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert⁴⁶) wurde bei der Visite daran ausgerichtet, ob der innerhalb der letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage gemessene höchste Nüchternblutzuckerwert mehr als 100 mg/dl betrug und unter der zuletzt angewandten Insulindosis keine Hypoglykämie-Symptome aufgetreten und kein Nüchternblutglukosewert von ≤50 mg/dl gemessen wurde. Bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.</p> <p>Die Anpassung der Insulindosierung war somit starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternblutzuckerwert ≤100 mg/dl) ausgerichtet und eine der üblichen Versorgungspraxis entsprechende ausreichende Flexibilität des Arztes - auch bei an-</p>

⁴⁶ 2 IE /Tag (> 100 mg/ dl - ≤ 120 mg/dl) oder 4 IE/Tag (> 120 mg/ dl - ≤ 140 mg/dl) oder 6 IE/Tag (> 140 mg/ dl - ≤ 160 mg/dl) oder 8 IE/Tag (> 160 mg/dl)

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gestrebter Normoglykämie - zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes in der Studie LAF237ADE08 nicht erkennbar. Üblicherweise wird die Insulindosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken (wie Hypoglykämien) und unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und weiteren Faktoren festgesetzt^{6,47}.</p> <p>Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von >100 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des NPH-Insulins vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird⁴⁸. 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 bei 7,0 bis 8,5 %, bei ca. 50 % der Patienten bei maximal 7,6 %. Somit lag der HbA1c-Wert für einen Teil der Studienpopulation bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor für die Therapieeinstellung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2⁶.</p> <p>Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für</p>

⁴⁷ Fachinformation Huminsulin

⁴⁸ 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: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einen Teil der Patienten eine derartige Therapieintensivierung, insbesondere hinsichtlich des straffen Titrationsschemas des NPH-Insulins anstelle einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, wie in der Fachinformation vorgesehen, und unter Berücksichtigung des Alters der Patienten (60% der Patienten > 65 Jahre), angezeigt war.</p> <p>Im Vergleichsarm wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich stärker abgesenkt als im Vildagliptinarm. Die HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen beiden Behandlungsarmen beträgt nach 12 Wochen 0,27 [0,03; 0,51] und nach 24 Wochen 0,32 [0,06; 0,58] Prozentpunkte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie LAF237ADE08 beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimepirid) gegenüber dem Interventionsarm (Vildagliptin + Glimepirid), durch die intensive Titration des NPH-Insulins bedingt ist und zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte der Studie, insbesondere zu den Hypoglykämien, führt.</p> <p>Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz der Wirkstoffe erfolgte, wird die Studie LAF237ADE08 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff – unter Berücksichtigung der genannten methodischen</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.
S. 14	<p>Eignung des Blutzuckerzielwertes für die eingeschlossenen Patienten</p> <p>In der BENEFIT Studie war die Anpassung (nur) der Insulindosierung an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwertes (Nüchternblutglukosewert ≤ 100 mg/dl) ausgerichtet. Das IQWiG kritisiert dieses Vorgehen und argumentiert, dass sich in der Studie „ein großer Teil von Patienten, bei denen der in der Studie vorgegebene normnahe Nüchternblutglukosewert möglicherweise kein optimales Therapieziel darstellt“, befand. „So waren z. B. 60 % der Patienten der Studie BENEFIT 65 Jahre und älter. Gleichzeitig hatte die Hälfte der Teilnehmer einen HbA1c-Ausgangswert von maximal 7,60 %.“</p> <p>Hierzu muss festgehalten werden, dass die aktuelle Nationale VersorgungsLeitlinie keine konkreten Empfehlungen für ältere Patienten enthält. Die Orientierungsgrößen für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus liegen für HbA1c in einem Zielkorridor von 6,5-7,5% und für die Nüchtern-Plasmaglukose von 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) (Bundesärztekammer et al., 2013).</p>	Siehe Ausführungen Seite 115 ff.

5.7 Stellungnahme des Berufsverbands niedergelassener Diabetologen

Datum	20.03.2015
Stellungnahme zu	<i>Stellungnahme - Vildagliptin - 2014-12-01-D-145</i>
Stellungnahme von	<i>Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung des DPP-4-Hemmers Vildagliptin (IQWiG-Berichte – Nr. 281) vom 25.02.2015 aus, es sei kein Zusatznutzen feststellbar. Demgegenüber sieht der Autor dieser Stellungnahme einen Zusatznutzen, der sich aus dem niedrigen Hypoglykämie-Risiko und günstigen Effekten auf das Körpergewicht ableitet.</p> <p>In der Studie LAF237ADE08 wurde die Therapie mit Vildagliptin gegen NPH-Insulin als Add-on zu einer bestehenden Glimepirid-Therapie verglichen [1]. Gegen die Bewertung der Studie durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sind folgende Einwände zu erheben:</p> <p>Das IQWiG stützt seine Einschätzung vor allem darauf, dass nur im Insulin-Arm eine Zielwert-gesteuerte Dosis-Titrierung durchgeführt wurde, nicht aber im Vildagliptin-Arm. Damit – so das IQWiG – bleibe unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder die Therapiestrategien zurückzuführen sind. Die Ergebnisse der Studie LAF237ADE08 seien aus diesem Grund nicht sinnvoll interpretierbar und nicht geeignet, die Frage nach einem möglichen Zusatznutzen zu beantworten. Darüber hinaus weist das IQWiG darauf hin, dass in keinem der als relevant zu bewertenden Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestanden habe.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit 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, wie folgt bewertet:</p> <p>Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) die randomisierte, offene Studie LAF237ADE08 (BENEFIT) vorgelegt, in der die Kombination von Vildagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid im Verhältnis zu Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Glimepirid untersucht wurde.</p> <p>In der Studie LAF237ADE08 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber Metformin untersucht, die trotz einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzucker-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese formale Argumentation ist aus folgenden Gründen nicht nachvollziehbar.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Anwendung von Vildagliptin erfolgte entsprechend der Fachinformation [2]. Gleiches gilt für die Therapie mit NPH-Insulin [3]. Eine Anpassung der täglichen Insulindosis entsprechend den Plasma-Glukosewerten wird auch von der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ empfohlen [4]. Dieses Vorgehen ist im Hinblick auf eine Therapieoptimierung und aus Sicherheitsgründen (Hypoglykämie-Risiko) zu empfehlen. <p>Hätte man bei der Durchführung der Studie etwa von der Fachinformation abweichen sollen? Würde man dieser Argumentation des IQWiG folgen, wäre ein Großteil der Studien, die einen Vergleich zwischen Insulin und oralen Antidiabetika vornehmen, wertlos.</p> <ul style="list-style-type: none"> In seiner Aussage bezüglich der Studienendpunkte bezieht sich das IQWiG lediglich auf die Zahl der Patienten mit Hypoglykämien, nicht aber auf die Gesamtzahl der Hypoglykämien. Dies ist zu kritisieren. Denn mit jeder einzelnen ernsthaften hypoglykämischen Episode steigt das Risiko einer demenziellen Entwicklung, wie eine longitudinale Studie mit annähernd 17.000 Typ 2 Diabe- 	<p>kontrolle erreicht haben und den Wirkstoff Glimepirid in stabiler Dosis von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg Glimepirid) erhielten. Während der gesamten Studiendauer sollten die Patienten ihre jeweilige Glimepirid-Dosis unverändert fortführen. Die Anwendung weiterer Antidiabetika war nicht erlaubt.</p> <p>Eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$; eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von $7,0\%$ bis $\leq 8,5\%$. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte einen HbA1c-Ausgangswert von maximal $7,60\%$. Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme zu Vildagliptin ($N=83^{49}$) zusätzlich zu Glimepirid bzw. NPH-Insulin zusätzlich zu Glimepirid ($N=79$) randomisiert. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 50 mg/Tag Vildagliptin oder NPH-Insulin in einer Anfangsdosierung von 0,3 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag, abhängig vom Body-Mass-Index. Dosiserhöhungen des NPH-Insulins in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert (>100 mg/dl) waren nach 2 und 4 Wochen Behandlung vorgesehen, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung (Erhöhung der Insulindosis um 2 bis 8 IE/Tag in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert⁵⁰) wurde bei der Visite daran ausgerichtet, ob der innerhalb der letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage gemessene höchste Nüchternblutglukosewert mehr als 100 mg/dl betrug und unter der zuletzt ange-</p>

⁴⁹ In der Gesamtpopulation, die der Auswertung zugrunde lag (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen.

⁵⁰ 2 IE /Tag (> 100 mg/ dl - ≤ 120 mg/dl) oder 4 IE/Tag (> 120 mg/ dl - ≤ 140 mg/dl) oder 6 IE/Tag (> 140 mg/ dl - ≤ 160 mg/dl) oder 8 IE/Tag (> 160 mg/dl)

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tikern in einem mittleren Alter von 65 Jahren belegt [5]. Bei Patienten mit einer hypoglykämischen Episode war das relative Risiko um den Faktor 1,26 erhöht, nach der zweiten Episode um den Faktor 1,8 und nach der dritten Episode um den Faktor 1,94 [5]. Bezüglich der Gesamtrate hypoglykämischer Episoden bestand in der Studie LAF237ADE08 ein signifikanter Vorteil der Vildagliptin-Gruppe [1], der bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden müsste.</p> <p>Relevant für die Frage nach einem Zusatznutzen von Vildagliptin erscheint besonders der Aspekt der Therapiesicherheit. Zahlreiche Belege attestieren den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko [6-8]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz verbunden [5, 9]. Demgegenüber geht von Vildagliptin kein substanzspezifisches Hypoglykämie-Risiko aus [1, 10, 11].</p> <p>Als weiterer Zusatznutzen ist der neutrale Effekt von Vildagliptin auf das Körpergewicht anzuführen [1, 11]. Das Erreichen des individuellen Blutzucker-Ziels unter Vermeidung substanzspezifischer Gewichtszunahme zählt zu den generellen Anforderungen Blutzucker-senkender Therapien [4].</p>	<p>wandten Insulindosis keine Hypoglykämie-Symptome aufgetreten und kein Nüchternblutzuckerwert von ≤ 50 mg/dl gemessen wurde. Bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.</p> <p>Die Anpassung der Insulindosierung war somit starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwertes (Nüchternblutzuckerwert ≤ 100 mg/dl) ausgerichtet und eine der üblichen Versorgungspraxis entsprechende ausreichende Flexibilität des Arztes - auch bei angestrebter Normoglykämie - zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes in der Studie LAF237ADE08 nicht erkennbar. Üblicherweise wird die Insulindosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken (wie Hypoglykämien) und unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und weiteren Faktoren festgesetzt^{6,51}.</p> <p>Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von >100 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des NPH-Insulins vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird⁵². 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 bei 7,0 bis 8,5 %, bei ca. 50 %</p>

⁵¹ Fachinformation Huminsulin

⁵² 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: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund des niedrigen Hypoglykämie-Risikos und der günstigen Effekte auf die Gewichtsentwicklung ein wird Zusatznutzen des DPP-4-Hemmers deutlich.</p>	<p>der Patienten bei maximal 7,6 %. Somit lag der HbA1c-Wert für einen Teil der Studienpopulation bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor für die Therapieeinstellung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2⁶.</p> <p>Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten eine derartige Therapieintensivierung, insbesondere hinsichtlich des straffen Titrationsschemas des NPH-Insulins anstelle einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, wie in der Fachinformation vorgesehen, und unter Berücksichtigung des Alters der Patienten (60% der Patienten > 65 Jahre), angezeigt war.</p> <p>Im Vergleichsarm wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich stärker abgesenkt als im Vildagliptinarm. Die HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen beiden Behandlungsarmen beträgt nach 12 Wochen 0,27 [0,03; 0,51] und nach 24 Wochen 0,32 [0,06; 0,58] Prozentpunkte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie LAF237ADE08 beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimepirid) gegenüber dem Interventionsarm (Vildagliptin + Glimepirid), durch die intensive Titration des NPH-Insulins bedingt ist und zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte der Studie, insbesondere zu den Hypoglykämien, führt.</p> <p>Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz der Wirkstoffe erfolgte, wird die Studie LAF237ADE08 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der</p>

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. *Dossier zur Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V. Vildagliptin (Galvus®; Jalra®; Xiliarx®). Modul 4 A. Stand: 27.11.2014.*
2. *Fachinformation Galvus. Stand: November 2014.*
3. *Fachinformation Protaphane. Stand: Juni 2014.*
4. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 4, August 2013, zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Therapie_DM2_lang_Aug_13_geae_Nov_2014.pdf*
5. Whitmer, R.A., et al., *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus.* JAMA, 2009. 301(15): p. 1565-72.
6. Bolen, S., et al., *Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus.* Ann Intern Med, 2007. 147(6): p. 386-99.
7. Briscoe, V.J. and S.N. Davis, *Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management.* Clin Diabetes, 2006. 24: p. 115-121.
8. Gabriely, I. and H. Shamon, *Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized.* Cleve Clin J Med, 2004. 71(4): p. 335-42.
9. Zoungas, S., et al., *Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death.* N Engl J Med, 2010. 363(15): p. 1410-8.
10. Deacon, C.F., *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review.* Diabetes Obes Metab, 2011. 13(1): p. 7-18.
11. Blonde, L., et al., *Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial--a primary care, type 2 diabetes study.* Diabetes Obes Metab, 2009. 11(10): p. 978-86.

5.8 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Datum	11. März 2015
Stellungnahme zu	Vildagliptin/ Galvus®, Jalra®, Xiliarx®
Stellungnahme von	<i>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Vildagliptin zu dem Ergebnis, dass sich für dieses Medikament kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kombination von Vildagliptin als zusätzliche Therapie zu einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) bei Patienten mit Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen gegenüber Metformin gegenüber einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff und Humaninsulin (NPH-Insulin) ergibt (1).</p> <p>Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt diese Einschätzung nicht und sieht einen prinzipiellen Zusatznutzen der DPP-4 Inhibitoren als Substanzgruppe der oralen Antidiabetika aufgrund des sehr niedrigen Hypoglykämierisikos, der möglichen Gabe bei eingeschränkter Nierenfunktion und der einfachen Standarddosierung dieser Medikamentenklasse. Die DDG hat bereits in vorangegangenen Stellungnahmen in Nutzenbewertungsverfahren zu DPP-4 Inhibitoren diese Punkte hervorgehoben (2-5).</p>	
<p>Außerdem weist die DDG darauf hin, dass der G-BA in benachbarten Indikationsfeldern bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes für die DPP-4 Inhibitoren Saxagliptin und Sitagliptin einen geringen Zusatznutzen festgestellt hat (6,7). Prinzipiell sind Wirkweise und Indikationsfeld der DPP-4 Inhibitoren untereinander vergleichbar.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit 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, wie folgt bewertet:</p> <p>Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) die randomisierte, offene Studie LAF237ADE08 (BENEFIT) vorgelegt, in der die Kombination von Vildagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid im Verhältnis zu Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Glimepirid untersucht wurde.</p> <p>In der Studie LAF237ADE08 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber Metformin untersucht, die trotz einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und den Wirkstoff Glimepirid in stabiler Dosis von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg Glimepirid) erhielten. Während der gesamten Studiendauer sollten die Patienten ihre jeweilige Glimepirid-Dosis unverändert fortführen. Die Anwendung weiterer Antidiabetika war nicht erlaubt.</p> <p>Eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$; eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von 7,0% bis \leq 8,5%. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte einen HbA1c-Ausgangswert von maximal 7,60%. Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme zu Vildagliptin (N=83⁵³) zusätzlich zu Glimperid bzw. NPH-Insulin zusätzlich zu Glimperid (N=79) randomisiert. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 50 mg/Tag Vildagliptin oder NPH-Insulin in einer Anfangsdosierung von 0,3 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag, abhängig vom Body-Mass-Index. Dosiserhöhungen des NPH-Insulins in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert (>100 mg/dl) waren nach 2 und 4 Wochen Behandlung vorgesehen, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung (Erhöhung der Insulindosis um 2 bis 8 IE/Tag in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert⁵⁴) wurde bei der Visite daran ausgerichtet, ob der innerhalb der letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage gemessene höchste Nüchternblutzuckerwert mehr als 100 mg/dl betrug und unter der zuletzt angewandten Insulindosis keine Hypoglykämie-Symptome aufgetreten und kein Nüchternblutglukosewert von ≤ 50 mg/dl gemessen wurde. Bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.</p> <p>Die Anpassung der Insulindosierung war somit starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternblutzuckerwert ≤ 100</p>

⁵³ In der Gesamtpopulation, die der Auswertung zugrunde lag (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen.

⁵⁴ 2 IE /Tag (> 100 mg/ dl - ≤ 120 mg/dl) oder 4 IE/Tag (> 120 mg/ dl - ≤ 140 mg/dl) oder 6 IE/Tag (> 140 mg/ dl - ≤ 160 mg/dl) oder 8 IE/Tag (> 160 mg/dl)

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mg/dl) ausgerichtet und eine der üblichen Versorgungspraxis entsprechende ausreichende Flexibilität des Arztes - auch bei angestrebter Normoglykämie - zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes in der Studie LAF237ADE08 nicht erkennbar. Üblicherweise wird die Insulindosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken (wie Hypoglykämien) und unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und weiteren Faktoren festgesetzt^{6,55}.</p> <p>Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von >100 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des NPH-Insulins vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird⁵⁶. 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 bei 7,0 bis 8,5 %, bei ca. 50 % der Patienten bei maximal 7,6 %. Somit lag der HbA1c-Wert für einen Teil der Studienpopulation bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor für die Therapieeinstellung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2⁶.</p> <p>Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten eine derartige Therapieintensivierung, insbesondere hinsichtlich des straffen Titrationsschemas des NPH-Insulins anstelle einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, wie in der Fachinformation</p>

⁵⁵ Fachinformation Huminsulin

⁵⁶ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorgesehen, und unter Berücksichtigung des Alters der Patienten (60% der Patienten > 65 Jahre), angezeigt war.</p> <p>Im Vergleichsarm wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich stärker abgesenkt als im Vildagliptinarm. Die HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen beiden Behandlungsarmen beträgt nach 12 Wochen 0,27 [0,03; 0,51] und nach 24 Wochen 0,32 [0,06; 0,58] Prozentpunkte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie LAF237ADE08 beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimepirid) gegenüber dem Interventionsarm (Vildagliptin + Glimepirid), durch die intensive Titration des NPH-Insulins bedingt ist und zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte der Studie, insbesondere zu den Hypoglykämien, führt.</p> <p>Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz der Wirkstoffe erfolgte, wird die Studie LAF237ADE08 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.</p>
<p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der im Dossier vorgelegten Studie LAF237ADE08 – BENEFIT nicht interpretierbar seien, da nicht klar wäre, ob die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Therapiearme (Glimepirid plus Vildagliptin vs. Glimepirid plus NPH-Insulin) auf die verschiedenen Wirkstoffe oder auf unterschiedlichen Therapiestrategien (hier Fixdosis</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für Vildagliptin vs. Titration für Insulin) zurückzuführen sind.</p> <p>Die DDG hält die Studie insofern für durchaus interpretierbar und aussagekräftig, da zwei klinisch und praktisch relevante und weitverbreitete Behandlungsmöglichkeiten miteinander in einem realistischen Setting miteinander verglichen wurden. Die notwendige Insulintitration erfolgte nach leitliniengerechtem Titrationsschema auf ebenso leitliniengerechte Blutzuckerzielwerte (8-10). Bereits in früheren Stellungnahmen hat die DDG die Einschätzung des IQWiG kritisiert, dass die Dosistitration einer Therapie ein grundsätzlich anderer und daher nicht vergleichbarer Therapieansatz als eine Behandlung mit einer fixen Standarddosis eines Medikamentes sei (2-5).</p>	
<p>Die DDG sieht in der Standarddosierung einen eindeutigen Vorteil in Hinsicht der Patientensicherheit, vor allem vor dem Hintergrund des Hypoglykämierisikos.</p> <p>Des Weiteren ist die Therapieeinleitung einer zusätzlichen oralen Therapie einfacher und mit weniger Schulungsaufwand verbunden als die Einleitung einer Insulintherapie.</p> <p>Die Therapieakzeptanz und damit –adhärenz für eine orale medikamentöse Therapie ist einer injektiblen Therapie ebenfalls überlegen (11,12).</p> <p>In diesem Zusammenhang sei zusätzlich auf diese einfache Möglichkeit</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 (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der oralen Therapieeskalation besonders bei geriatrischen Patienten hingewiesen, die ja die Patientengruppe sind, die am häufigsten von Kontraindikationen von Metformin betroffen sind (10,13-15).	
Durch die Vorgehensweise des IQWiG, das nur einen marginalen Ausschnitt der Gesamtevidenz (hier konkret nur die eine klinische Studie LAF237ADE08 – BENEFIT) berücksichtigt, wird die Nutzenbewertung medizinisch nicht plausibel verzerrt und damit fehlerhaft. Sie entspricht nicht dem Standard des medizinischen (im Gegensatz zum alleinig biometrischen) Wissens.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a14-46-vildagliptin-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6510.html> (Zugriff am 11.03.2015)
2. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/iqwig-bericht-nr-111-linagliptin-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-stand-28122011.html> (Zugriff am 11.03.2015)
3. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/ddg-stellungnahme-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-der-fixdosiskombination-von-saxagliptin-mit.html> (Zugriff am 11.03.2015)
4. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_Bestandsmarkt_DPP4_webseite.pdf (Zugriff am 11.03.2015)
5. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG-Stellungnahme_zum_IQWiG_Bericht_Saxagliptin_in_Monotherapie_23.12.2013.pdf (Zugriff am 11.03.2015)
6. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf (Zugriff am 11.03.2015)
7. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf (Zugriff am 11.03.2015)
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; (Zugriff am 11.03.2015); DOI: 10.6101/AZQ/000213
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58(3):429-42
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. *Diabetes Care*. 2015; Volume 38, Supplement 1. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2014/12/23/38.Supplement_1.DC1/January_Supplement_Combined_Final.6-99.pdf; (Zugriff am 11.03.2015)
11. Trujillo JM, Barsky EE, Greenwood BC, Wahlstrom SA, Shaykevich S, Pendergrass ML, Schnipper JL. Improving glycemic control in medical inpatients: a pilot study. *J Hosp Med*. 2008; 3(1): 55-63
12. Edelman S, Pettus J. Challenges associated with insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2014; 127(10 Suppl): S11-6
13. Paolisso G, Monami M, Marfella R, Rizzo MR, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the elderly: more benefits or risks? *Adv Ther*. 2012; 29(3): 218-33
14. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldánus PM. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2013; 382(9890): 409-16
15. Morley JE, Sinclair A. Individualising treatment for older people with diabetes. *Lancet*. 2013; 382(9890): 378–80

5.9 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.03.2015
Stellungnahme zu	Vildagliptin, Galvus [®] , Jalra [®] , Xiliarx [®]
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Tina Orben, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 02.03.2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Vildagliptin, (Galvus[®]) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/151/).</p> <p>Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Monotherapie, in oraler Zweifach-Kombinationstherapie, in oraler Dreifach-Kombinationstherapie und in Kombination mit Insulin.</p> <p>Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) hatte eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für folgendes Anwendungsgebiet beantragt: orale Zweifachkombinationstherapie von Vildagliptin mit einem 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.</p> <p>Der G-BA legte als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin, fest.</p> <p>Der Hersteller beansprucht einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Hierzu legte der pharmazeutische Hersteller</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1 Studie (LAF237ADE08 – BENEFIT) vor, die Vildagliptin mit NPH-Insulin jeweils zusätzlich zu einer bestehenden Glimperidtherapie direkt verglich. Das IQWiG bewertet die vorgelegte Evidenz als ungeeignet zur Nutzenbewertung.	
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Andreas Fritsche, Universität Tübingen, Tübingen) sowie eine Patientenvertreterin (Sabine Westermann, Deutscher Diabetiker Bund e. V.) 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 zu fordern.	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung (oder Nicht-Einbindung) von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><i>„Insgesamt stellt die Studie BENEFIT einen Vergleich von 2 Therapieregimen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) und nicht allein zweier Wirkstoffe dar. Die beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes in der Insulin-Gruppe ist mit einem höheren Hypoglykämierisiko verbunden, und ein wiederum damit verbundener Einfluss auf die beobachtete Hypoglykämierate unter Insulin im Vergleich zur Vildagliptin-Gruppe ist nicht auszuschließen. Somit bleibt der substanzspezifische Effekt insbesondere auf Hypoglykämien unklar.</i></p> <p><i>Insgesamt lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Therapie-regime die Ergebnisse der Studie BENEFIT nicht sinnvoll interpretieren“</i></p> <p>Der vfa kann erneut dieser Argumentation nicht folgen.</p> <p>Bisher ist im Bereich Diabetes mellitus Typ 2 hauptsächlich das Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin zur Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung heran gezogen wurden. Zweckmäßige Vergleichstherapie war hier ein Sulfonylharnstoff plus Metformin, wobei ein SU laut Fachinformation gemäß des Blutzuckerzielwertes titriert werden kann/muss. Diese zulassungskonforme Anwendung zog auch die Argumentation nach sich, dass somit ein Therapieregimevergleich vorliegen würde und nicht die Wirkstoffe verglichen werden könnten. Das</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Argument der Vergleiche von Therapiestrategien wird nun erneute seitens des IQWiG aufgegriffen, jedoch im Anwendungsgebiet Vildagliptin plus Glimepirid vs. Protaphane plus Glimepirid. Bemängelt wird an dieser Stelle nicht der zulassungskonforme Einsatz des SUs. Sondern die Titration im Insulinarm und die fehlende Titration im Vildagliptinarm.</p> <p>Auch hier sei erneut auf die Fachinformationen von Vildagliptin und Protaphane verwiesen. Zu Vildagliptin heißt es: <i>„Wenn Vildagliptin in einer Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis 50 mg einmal täglich morgens.“</i> [1]</p> <p>Hingegen wird in der Fachinformation zu Protaphane geschrieben: <i>„Die Dosierung von Protaphane® ist individuell und wird gemäß dem Bedarf des Patienten bestimmt. Der Arzt bestimmt, ob eine oder mehrere tägliche Injektionen notwendig sind.“</i> [2]</p> <p>Zusammenfassend geht aus den Fachinformationen folgendes zu einem fachinformationskonformen Studiendesign hervor: Für den Vildagliptinarm wird nicht titriert. Im Kontrollarm kann fachinformationsgerecht eine „angestrebte Stoffwechsellistung“ verfolgt werden und zur Erreichung hierfür kann schrittweise die Insulindosis angepasst werden. Somit kann das gewählte Studiendesign des Herstellers als fachinformationskonform angesehen werden.</p> <p>Nach Auffassung des vfa und den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin folgend, muss auch in diesem Fall die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden. Das Vorgehen rein for-</p>	<p>Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, wie folgt bewertet:</p> <p>Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) die randomisierte, offene Studie LAF237ADE08 (BENEFIT) vorgelegt, in der die Kombination von Vildagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid im Verhältnis zu Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Glimepirid untersucht wurde.</p> <p>In der Studie LAF237ADE08 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber Metformin untersucht, die trotz einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und den Wirkstoff Glimepirid in stabiler Dosis von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg Glimepirid) erhielten. Während der gesamten Studiendauer sollten die Patienten ihre jeweilige Glimepirid-Dosis unverändert fortführen. Die Anwendung weiterer Antidiabetika war nicht erlaubt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>male Aspekte in den Vordergrund zu stellen für eine rigide formulierte Forschungsfrage mit festgesetzten Vergleichstherapien ist zu hinterfragen. Letztlich bezieht sich die frühe Nutzenbewertung aufgrund ihres Zeitpunktes primär auf Evidenz aus den Zulassungsstudien, die den Kriterien der Zulassungsbehörden genügen müssen. Es manifestiert sich der Eindruck, dass Wirtschaftlichkeitsaspekte Vorrang vor einer wissenschaftlich fundierten Beleglage haben.</p>	<p>Eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$; eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von $7,0\%$ bis $\leq 8,5\%$. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte einen HbA1c-Ausgangswert von maximal $7,60\%$. Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme zu Vildagliptin (N=83⁵⁷) zusätzlich zu Glimepirid bzw. NPH-Insulin zusätzlich zu Glimepirid (N=79) randomisiert. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 50 mg/Tag Vildagliptin oder NPH-Insulin in einer Anfangsdosierung von 0,3 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag, abhängig vom Body-Mass-Index. Dosiserhöhungen des NPH-Insulins in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert (>100 mg/dl) waren nach 2 und 4 Wochen Behandlung vorgesehen, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung (Erhöhung der Insulindosis um 2 bis 8 IE/Tag in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert⁵⁸) wurde bei der Visite daran ausgerichtet, ob der innerhalb der letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage gemessene höchste Nüchternblutzuckerwert mehr als 100 mg/dl betrug und unter der zuletzt angewandten Insulindosis keine Hypoglykämie-Symptome aufgetreten und kein Nüchternblutglukosewert von ≤ 50 mg/dl gemessen wurde. Bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.</p>

⁵⁷ In der Gesamtpopulation, die der Auswertung zugrunde lag (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen.

⁵⁸ 2 IE /Tag (> 100 mg/ dl - ≤ 120 mg/dl) oder 4 IE/Tag (> 120 mg/ dl - ≤ 140 mg/dl) oder 6 IE/Tag (> 140 mg/ dl - ≤ 160 mg/dl) oder 8 IE/Tag (> 160 mg/dl)

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Anpassung der Insulindosierung war somit starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwertes (Nüchternblutzuckerwert ≤ 100 mg/dl) ausgerichtet und eine der üblichen Versorgungspraxis entsprechende ausreichende Flexibilität des Arztes - auch bei angestrebter Normoglykämie - zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes in der Studie LAF237ADE08 nicht erkennbar. Üblicherweise wird die Insulindosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken (wie Hypoglykämien) und unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und weiteren Faktoren festgesetzt^{6,59}.</p> <p>Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von >100 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des NPH-Insulins vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird⁶⁰. 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 bei 7,0 bis 8,5 %, bei ca. 50 % der Patienten bei maximal 7,6 %. Somit lag der HbA1c-Wert für einen Teil der Studienpopulation bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor für die Therapieeinstellung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2⁶.</p> <p>Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten eine derartige Therapieintensivierung, insbesondere</p>

⁵⁹ Fachinformation Huminsulin

⁶⁰ 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: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hinsichtlich des straffen Titrationsschemas des NPH-Insulins anstelle einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, wie in der Fachinformation vorgesehen, und unter Berücksichtigung des Alters der Patienten (60% der Patienten > 65 Jahre), angezeigt war.</p> <p>Im Vergleichsarm wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich stärker abgesenkt als im Vildagliptinarm. Die HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen beiden Behandlungsarmen beträgt nach 12 Wochen 0,27 [0,03; 0,51] und nach 24 Wochen 0,32 [0,06; 0,58] Prozentpunkte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie LAF237ADE08 beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimepirid) gegenüber dem Interventionsarm (Vildagliptin + Glimepirid), durch die intensive Titration des NPH-Insulins bedingt ist und zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte der Studie, insbesondere zu den Hypoglykämien, führt.</p> <p>Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz der Wirkstoffe erfolgte, wird die Studie LAF237ADE08 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.10 Stellungnahme Prof. Dr. Blüher

Datum	23.März 2015
Stellungnahme zu	Wirkstoff: Vildagliptin Handelsnamen: Galvus®, Jalra®, Xiliarx®
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Matthias Blüher</i> Universität Leipzig Department für Innere Medizin Klinik für Endokrinologie und Nephrologie Liebigstr. 20 04103 Leipzig Tel. 0341-97-15984 Fax 0341-97-22439 <i>E-mail: bluma@medizin.uni-leipzig.de</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Blüher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der klinischen Praxis spielen symptomatische Hypoglykämien (auch die, die nicht durch Blutzuckermessungen durch den Patienten bestätigt werden) eine große Rolle für die Lebensqualität, Therapietreue und die Planung der antidiabetischen Therapiestrategien. Sicherlich können ähnliche Symptome wie bei einer Hypoglykämie auch andere Ursachen haben und werden deshalb nur bei einem eindeutigen Ergebnis der Blutzuckermessung als Hypoglykämie definiert, aber möglicherweise übersieht man bei einer solchen Betrachtungsweise für den Patienten bedeutsame Ereignisse (z. B. durch Gegenregulation zum Zeitpunkt der Blutzuckermessung). Da in der Nutzenbewertung nicht bestätigte Hypoglykämien nicht berücksichtigt werden, kann ich auch nicht auf konkrete Textstellen verweisen.</p> <p>Allerdings fällt auf, dass im Dossier alle hypoglykämischen Ereignisse dargestellt wurden (Tabellen: 4-3; 4-4; S. 20 und folgende, sowie die Erklärung zu hypoglykämischen Endpunkten auf S. 70-77). Insbesondere geht die Nutzenbewertung auf folgenden aus meiner Sicht berechnete und für die Behandlungsqualität unserer Patienten wichtige Erklärung zur Bewertung von hypoglykämischen Ereignissen nicht ein: (Dossier: S. 76):</p> <p>„Um dem mehrfachen Auftreten von Hypoglykämien bei einzelnen Patienten Rechnung zu tragen, wurde zudem die Rate hypoglykämischer Ereignisse betrachtet. Diese gibt die Belastung der Patienten am besten wieder, da sie im Gegensatz zur Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten hypoglykämischen Ereignisse, die allein auf einer Beschreibung der Symptome durch den Patienten ohne eine bestätigte erniedrigte Blutzuckermessung beruhen bzw. gemessene asymptotische Plasmaglukose-Werte $< 71 \text{ mg/dl}^{61}$, sind nicht ausreichend valide. Nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen stellen nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Nutzenbewertung sind daher die hypoglykämischen Ereignisse relevant, die beide Kriterien (Auftreten von charakteristischen Symptomen einer Hypoglykämie zusammen mit einer bestätigten erniedrigten Blutzuckermessung) berücksichtigen.</p> <p>In der Studie LAF237ADE08 traten im Vildagliptin-Arm symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukosewert $< 71 \text{ mg/dl}^{62}$) gegenüber dem Insulin-Arm zwar seltener auf (6 (7,3 %) vs. 11 (13,9 %); RR = 0,53, 95 %-KI [0,20; 1,35], $p = 0,182$), der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Zudem ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Wie bereits ausgeführt, wurde mit einer Dosiserhöhung des NPH-Insulins ab einem Blutglukose-Wert, der bereits im unteren anzustrebenden Bereich liegt ($> 100 \text{ mg/dl}$ Blutglukose), eine intensive blutzuckersenkende Therapie ohne die übliche individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ver-</p>

⁶¹ Endpunkte *Inzidenz von bestätigten hypoglykämischen Ereignissen; Inzidenz von symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen; Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen; Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen.*

⁶² entspricht etwa 64 mg/dl Blutglukose

Stellungnehmer: Prof. Blüher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mien auch mehrfach auftretende Hypoglykämien bei einem Patienten berücksichtigt. Hier bestätigt sich sowohl für die gesamte Studiendauer als auch unter Ausklammerung der Titrationsphase, dass unter Vildagliptin + Glimepirid signifikant weniger bestätigte hypoglykämische Ereignisse als unter Insulin + Glimepirid auftreten (Gesamtpopulation und Subpopulation HbA1c $\geq 7,5$ %).“</p> <p>Symptomatische Hypoglykämien sind meiner Meinung nach ein relevantes Ereignis für die Patienten, auch wenn sie zum Beispiel unterwegs oder ohne Hilfe keine Blutzuckermessung durchführen können. Die Symptome sind relevant und werden vom Patienten deshalb ja auch berichtet. Ein Schmerz oder andere Symptome in anderen Indikationen sind auch nicht immer verifizierbar, werden aber unter Zuhilfenahme von z. B. Schmerzskaalen vom Patienten abgefragt, und für die Nutzen-Risiko-Bewertung herangezogen.</p>	<p>folgt, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden sein kann⁶³. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein schnelleres und deutlicheres Absinken des HbA1c-Wertes im Insulin-Arm zu beobachten (HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen den Behandlungsarmen in Woche 12 = 0,27 % sowie in Woche 24 0,32 %). 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 eine Senkung der HbA1c-Werte ein; diese war im Vergleich zum Insulin-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt.</p> <p>Es ist anzunehmen, dass die stärker ausgeprägte Blutzuckersenkung und damit das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien insbesondere im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimepirid) nicht allein auf die verwendeten Wirkstoffe, sondern auch auf die intensive blutzuckersenkende Therapie ohne die übliche individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung mit NPH-Insulin der Studie zurückzuführen ist.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich im Dossier dargestellte Auswertung der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5$ %, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers generell als behandlungsbedürftig anzusehen ist, ist nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da sich auch für</p>

⁶³ 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: Prof. Blüher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diese Teilpopulation ein deutlicher Unterschied bei der Änderung des mittleren HbA1c-Werts zwischen den Studienarmen zeigt, der sogar noch deutlicher ausgeprägt ist (nach 12 Wochen: 0,33 %, nach 24 Wochen: 0,38 %) als in der Gesamtpopulation der Studie LAF237ADE08. Zudem zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppen mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5$ % versus $< 7,5$ %.</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 Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen (wie neurologische Ausfälle, Koma) oder medizinischen Maßnahmen (z.B. Glukoseinfusion) verbunden waren. In der Studie ist jedoch zu diesem Endpunkt kein Ereignis aufgetreten.</p> <p>Ebenso ist der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellte Endpunkt „Jährliche Rate an hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind“ nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da von einer hohen Verzerrung dieser Ergebnisse auszugehen ist. So betrug die Studiendauer insgesamt nur 24 Wochen und eine Extrapolation der Daten aus einer 24-wöchigen Studie auf 1 Jahr wäre nur dann sachgerecht, wenn eine gleichmäßige Verteilung dieser Ereignisse über den gesamten Zeitraum gegeben ist; dies ist aber in der Studie LAF237ADE08 nicht der Fall. Zudem wurden selektiv hypoglykämische Er-</p>

Stellungnehmer: Prof. Blüher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eignisse (symptomatisch und bestätigt) der 24-wöchigen Studie auf 1 Jahr hochgerechnet, für andere (unerwünschte) Ereignisse wurden die jährlichen Raten dagegen nicht berichtet.</p> <p>Insgesamt ist eine valide Bewertung der Ergebnisse zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien sowie zu schweren Hypoglykämien auf Basis dieser Daten nicht möglich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Blüher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Fazit der Stellungnahme steht: „Die entsprechenden Ergebnisse sind ergänzend in Anhang A dargestellt. So zeigt sich bei keinem der als relevant zu bewertenden Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.“</p> <p>Im Gegensatz zu dieser Einschätzung werden im Dossier (Tabelle 1-8: Studienergebnisse BENEFIT) allerdings signifikante Unterschiede für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis - Die jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen - Die jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen - Die jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen <p>Für mich ist nicht klar, warum diese o.g. Unterschiede als nicht relevant zu bewertende Endpunkte angesehen wurden während die-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Blüher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>se Parameter in der Literatur zur Beschreibung dieser Nebenwirkung antihyperglykämischer Therapien etabliert sind (siehe Literatur 1-5).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung von:</p> <ul style="list-style-type: none">- Der Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis- Jährlicher Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen- Jährlicher Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen- Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen <p>für die Nutzenbewertung.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Blüher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anhang, S.33	<p>Anmerkung:</p> <p>Als relevanter Endpunkt ist lediglich die Anzahl an Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen dargestellt während im Dossier (Endpunkte zu Woche 24) auch signifikante Unterschiede bei den relevanten jährlichen Raten an Hypoglykämien aufgeführt sind. Es ist für mich nicht klar, warum die jährlichen Raten an Hypoglykämien nicht in die Nutzenbewertung eingegangen sind, obwohl in der internationalen Literatur (1-5) diese Größe durchaus eine wichtige Rolle bei der Bewertung von Hypoglykämien bei antidiabetischen Therapien spielt?</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde demnach die jährliche Rate an Hypoglykämien, die nicht nur die erste, sondern jede Hypoglykämie des Patienten berücksichtigt, nicht berücksichtigt. In der Rate an hypoglykämischen Ereignissen, für die symptomatischen und auch für die bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignisse ist der Vorteil von Vildagliptin insbesondere für die Subpopulation mit einem HbA1c von >7,5% aber deutlich und auch statistisch signifikant (siehe Dossier: Modul 1, Tab 1-8, S.12). Nach der Nationalen Versorgungsleitlinie sind Patienten mit einem HbA1c >7,5 % zu Studienbeginn therapiebedürftig, da sie außerhalb des Zielkorridors liegen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Prof. Blüher

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Signifikante Unterschiede bei den relevanten jährlichen Raten an Hypoglykämien sollten für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

- 1) Pedersen-Bjergaard U, Færch L, Allingbjerg ML, Agesen R, Thorsteinsson B. The influence of new European Union driver's license legislation on reporting of severe hypoglycemia by patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):29-33.
- 2) Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, Lachin JM. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):45-53.
- 3) DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Oct;2(10):793-800.
- 4) Bron M, Marynchenko M, Yang H, Yu AP, Wu EQ. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs. *Postgrad Med*. 2012 Jan;124(1):124-32.
- 5) Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Kegler SR, Weidenbach KN, Ryan GJ, Budnitz DS. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med*. 2014 May;174(5):678-86.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Vildagliptin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. April 2015
von 13.00 Uhr bis 14.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dworak
Frau Dr. Eichele
Frau Dr. Koch
Herr Dr. Wasmuth

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

Herr Dr. Ezernieks
Frau Dr. Gann

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

Frau Dr. Jung
Frau Dr. Fickler

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

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

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband niedergelassener Diabetologen (BVND)**:

Herr Dr. Klausmann

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

Frau Orben
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung im erneuten Nutzenbewertungsverfahren für Vildagliptin, hier konkret erneute Nutzenbewertung auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Wir haben heute die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar 2015 zu besprechen, die Ausgangspunkt der Diskussion sein sollte.

Wir haben eine Reihe von Stellungnahmen, die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren abgegeben worden sind. Das ist zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH, von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, vom Bundesverband niedergelassener Diabetologen, von Herrn Professor Dr. Blüher, Universität Leipzig, von der Forschergruppe Diabetes e. V., München, Herrn Professor Dr. Schnell, Herrn Professor Dr. Forst, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novo Nordisk und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss die Anwesenheit für das Protokoll feststellen und habe dann die Teilnehmer ab. Ich begrüße Herrn Dr. Dworak, Frau Dr. Eichele, Frau Dr. Koch und Herrn Dr. Wasmuth von Novartis Pharma, Herrn Dr. Ezernieks und Frau Dr. Gann von Boehringer, Frau Dr. Jung und Frau Dr. Fickler von Lilly, Professor Dr. Gallwitz und Professor Dr. Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft – Herr Dr. Klausmann vom Bundesverband niedergelassener Diabetologen ist noch nicht da – sowie Frau Orben und Herrn Dr. Werner vom vfa. Seien Sie alle herzlich willkommen.

Wie gesagt, wir haben eine erneute Nutzenbewertung. Wir werden uns heute im Wesentlichen mit der vorgelegten Evidenz, mit der Qualität der vorgelegten Studien und dann übergeordnet mit dem Stellenwert der Therapie mit Gliptinen in der Therapiekaskade zu beschäftigen haben, Fragestellungen, die wir bei der ersten Bewertung hier auch schon sehr ausführlich erörtert haben. Mein Vorschlag wäre, dass zunächst Novartis die Gelegenheit erhält, auch im Lichte der Dossierbewertung des IQWiG eine einleitende Stellungnahme abzugeben, und dann würden wir den üblichen Fragenkatalog abarbeiten.

Der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, also bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Organisation benennen, bevor Sie das Wort ergreifen. – Herr Wasmuth, bitte schön.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank nochmals für die Einladung zur heutigen mündlichen Anhörung und die Möglichkeit, zur Neubewertung von Vildagliptin Stellung zu nehmen. Ich möchte Ihnen zunächst meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen: Zu meiner Linken Frau Dr. Koch und Herr Dr. Dworak aus der Abteilung klinische Forschung, zu meiner Rechten Frau Dr. Eichele, die das Dossier erstellt hat. Mein Name ist Timo Wasmuth, ich bin bei Novartis für die AMNOG-Dossiers zuständig.

Die heutige mündliche Anhörung bezieht sich auf die BENEFIT-Studie, die die Grundlage der Neubewertung bildet. Diese Studie wurde eigens für die Nutzenbewertung in Deutschland geplant und durchgeführt. Auf Grundlage der Daten aus dieser Studie hat das IQWiG in seinem Bewertungsbericht keinen Zusatznutzen für Vildagliptin in der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gesehen. Diese Einschätzung teilen wir nicht und würden heute gerne die Gelegenheit ergreifen, mehrere Aspekte der Studie gemeinsam mit Ihnen zu diskutieren:

erstens die grundsätzliche Eignung der Studie für die Nutzenbewertung, zweitens die Durchführung der Titration im Studienverlauf, drittens den HbA1c-Verlauf in den Behandlungsarmen, viertens die Fokussierung auf Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5$ Prozent und fünftens die Patientenrelevanz der in der Studie gemessenen Endpunkte.

Zunächst zur grundsätzlichen Eignung der BENEFIT-Studie. Der G-BA hat mit Insulin eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, die nach Fachinformationen zu titrieren ist – Novartis ist dieser Festlegung gefolgt –, bei Vildagliptin hingegen ist laut Fachinformation keine Titration möglich, sodass aus der unterschiedlichen Zulassung beider Wirkstoffe eine unterschiedliche Anwendung erfolgt, die in der Studie Rechnung getragen werden muss. Unterschiedliche Therapieregime sind somit die Folge der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie und daher untrennbar mit dem jeweiligen Wirkstoff und seiner Anwendung verbunden. Dies kann daher aus unserer Sicht nicht zur Ablehnung der Studie führen.

Zur Titration im Studienverlauf. An der BENEFIT-Studie wurde zudem kritisiert, dass die Titration im Insulinarm starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts ausgerichtet gewesen sei und eine ausreichende Flexibilität des Arztes in der Studie nicht erkennbar war. Die Flexibilität war durchaus im Studienprotokoll vorgesehen und gegeben. Basierend auf den zum Zeitpunkt der Planung der Studie vorliegenden Erkenntnissen und gültigen Leitlinien wurden verschiedene Mechanismen etabliert, um eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Titration vorzunehmen. Dies wurde auch von den Studienärzten so umgesetzt. So war die Titration im gesamten Studienverlauf, also auch nach Ende der formalen Titrationsphase, möglich. Die Studienärzte standen also unter keinem zeitlichen Druck, eine forcierte Einstellung des Blutzuckerwertes in der Titrationsphase vorzunehmen, wenn sie dies für nicht angemessen hielten. Die Titration sollte nur dann vorgenommen werden, wenn unter der aktuellen Dosis keine Hypoglykämiesymptome oder niedrigen Nüchternblutglukosewerte vorlagen. Damit bestand eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei jeder Titrationsentscheidung. Diese Freiheit wurde bei mehr als drei Viertel der Patienten im Insulinarm auch genutzt. Das Studienprotokoll sah zudem vor, dass eine Dosisreduktion möglich war. Diese wurde von den Studienärzten bei 39 Prozent der Insulinpatienten genutzt. In der zur Studienplanung und auch zum Studienbeginn gültigen Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft war die Titrationsschwelle ebenfalls so vorgesehen. Unserer Meinung nach beinhaltete daher das Studienprotokoll verschiedene Mechanismen, um eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei jeder Titration vorzunehmen, die von den Studienärzten nachweislich und umfangreich auch genutzt wurde.

Zum HbA1c-Verlauf in den Behandlungsarmen. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird der HbA1c-Unterschied zwischen den Behandlungsarmen als kritisch gesehen. Dass ein Unterschied besteht, ist unbestritten. Allerdings ist aus unserer Sicht bei der Bewertung des Unterschiedes zunächst die statistische Signifikanz des Unterschiedes zu betrachten. Nur wenn diese gegeben ist, ist zusätzlich die klinische Relevanz zu prüfen. So hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Beschlüssen zu Sitagliptin und Saxagliptin die fehlende statistische Signifikanz explizit herangezogen, um die HbA1c-Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu bewerten und letztendlich zu akzeptieren. Die dabei vorgenommenen Berechnungen beruhten jeweils auf adjustierten Werten. Die Adjustierung war auch im Studienprotokoll der BENEFIT-Studie vorgesehen. Sie war bisheriger Standard in den Dossiers und ist bisher vom G-BA auch so anerkannt worden. Auf Basis dieser Berechnungen ergibt sich kein statistisch signifikanter und gleichzeitig klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Analog zu den bisherigen Verfahren ist die BE-

NEFIT-Studie daher unserer Meinung nach für die Zusatznutzenbewertung grundsätzlich geeignet.

Zur Fokussierung auf Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5$ Prozent. Bei Planung und Auswertung der Studie wurden Erkenntnisse aus anderen Bewertungen des G-BA im Indikationsgebiet Diabetes berücksichtigt. So wurde in vergangenen Verfahren, wie zum Beispiel bei der Bewertung von Sitagliptin und Saxagliptin, bemängelt, dass in der Studienpopulation Patienten enthalten waren, die sich bereits im HbA1c-Zielkorridor der Nationalen Versorgungsleitlinie befanden und deshalb gegebenenfalls keiner Therapieintensivierung bedürfen. Aus diesem Grund wurden im Dossier zusätzlich diejenigen Patienten dargestellt, die sich bei Studienbeginn oberhalb der Grenze von 7,5 Prozent befanden. Diese Patienten sind aus unserer Sicht die relevante Population für die Bewertung des Zusatznutzens.

Als letzten Punkt komme ich nun zur Patientenrelevanz der in der Studie gemessenen Endpunkte. In allen Verfahren im Indikationsgebiet Diabetes sind Hypoglykämien ein patientenrelevanter Endpunkt mit besonderer Bedeutung für die Bewertung des Zusatznutzens. Diese können auf unterschiedliche Art dargestellt werden. Aus unserer Sicht sind hier neben den symptomatischen und bestätigten Hypoglykämien auch die symptomatischen Hypoglykämien allein ein patientenrelevanter Endpunkt. Der Patient empfindet die Hypoglykämie als relevante Beeinträchtigung. Da nicht immer die Möglichkeit besteht, den Blutzucker bei Hypoglykämiesymptomen zu messen, diese aber den Patienten subjektiv beeinträchtigen, sollten die symptomatischen Hypoglykämien ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden.

Da eine antidiabetische Arzneimitteltherapie über längere Zeiträume und meist lebenslang erforderlich ist, ist es zusätzlich relevant, wie häufig bestimmte Ereignisse auftreten. Diese Rate an hypoglykämischen Ereignissen, die im Dossier ebenfalls als Endpunkt beschrieben wird, berücksichtigt auch das wiederholte Auftreten und ist ebenfalls bei der Bewertung heranzuziehen. Die Berücksichtigung als patientenrelevanter Endpunkt wird dabei durch folgende weitere Punkte unterstützt: Die Rate an Hypoglykämien ist ein wesentliches Element der europäischen Zulassungsbehörde bei der Beurteilung von antidiabetischen Arzneimitteln. Die Nationale Versorgungsleitlinie bezieht sich auf Hypoglykämieraten bei der Beurteilung von Arzneimitteln. Die Operationalisierung der Rate von Hypoglykämien als Endpunkt war bereits im Studienprotokoll vorgezifiziert, wurde also eben nicht erst nachträglich von uns berechnet. Der G-BA hat diese Operationalisierung zur Erfassung wiederkehrender Ereignisse in seinen Entscheidungen in der Vergangenheit in anderen Therapiegebieten, wie zum Beispiel bei der multiplen Sklerose, berücksichtigt. Aus diesem Grund besteht aus unserer Sicht für patientenrelevante Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vildagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ich möchte abschließend zusammenfassen. Die BENEFIT-Studie, die als nationale Studie eigens für die Nutzenbewertung durchgeführt wurde, ist geeignet, den Zusatznutzen von Vildagliptin zu beurteilen. Der HbA1c-Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jeweils entweder nicht statistisch signifikant oder nicht klinisch relevant. Dies steht im Einklang mit den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Sitagliptin und Saxagliptin. Aufgrund des niedrigeren Hypoglykämierisikos besteht aus unserer Sicht somit ein Zusatznutzen für Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wasmuth – Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zu einigen Ihrer Ausführungen, Herr Wasmuth, Nachfragen. Zunächst einmal geht es mir um das Design der Studie selbst und die Anwendung der Therapie in der Vergleichsgruppe NPH-Insulin. Sie zitieren in Ihrer Stellungnahme auch die entsprechende Fachinformation und sagen, dort ist eine Titration vorgeschrieben. Sie selbst benennen in Ihrer Studie im Studienprotokoll die Titration auch nicht einfach nur als Titration, sondern als „forcierte Titration“, womit schon der Sinn dieser Titration in der Studie klar wird. Sie wollen also forciert einen bestimmten Wert anstreben, legen übrigens nicht vorab für die Patienten individuell Therapieziele fest, sondern machen das Therapieziel 100 mg/dl für alle Patienten identisch, aber nur im Vergleichsarm. Meine konkrete Frage zu der Fachinformation ist: Welchen Abschnitt der Fachinformation genau ziehen Sie als Beleg dafür heran, dass die Studie im Vergleichsarm so und nicht anders durchgeführt werden musste?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis): Vielen Dank für Ihre Frage, Herr Kaiser. Vielleicht nur als einleitender Satz: Die Studie haben wir im Jahr 2011/2012 designt. Das war, kurz nachdem der Bestandsmarktaufruf des G-BA für die Gliptine erfolgt ist. Wir haben uns zu diesem Zeitpunkt an den damals gültigen Leitlinien und auch an dem zu diesem Zeitpunkt aktuellen Kenntnisstand orientiert und die Studie dementsprechend designt. Um im Detail auf Ihre Frage einzugehen: Wir haben hier einmal natürlich die Zulassungen herangezogen, nach denen die beiden Medikamente eingesetzt werden dürfen, das heißt Vildagliptin als feste Dosierung und das Insulin zusätzlich zum Sulfonylharnstoff in einer Titration. Die Titration beim NPH-Insulin ging von 0,3 – der Startdosierung – bis 1 Units pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, abhängig unter anderem vom Körpergewicht des Patienten. Wir haben im Protokoll entsprechend definiert, dass das je nach Patientengewicht und Glimepirid-Startdosierung vom Arzt angepasst werden sollte. Dann wurden die Einheiten so gewählt, dass der Blutzuckerzielwert von 100 mg/dl erreicht wird, das ist korrekt. Der Grund dafür ist – ganz klar –, weil es in der damals gültigen DDG-Leitlinie, also der Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft, so als sinnvolle Titrationsmöglichkeit dargestellt war. Wenn Sie sich die Leitlinie anschauen – das ist die Referenz von Matthaei et al. –, so lesen Sie dort, dass Basalinsuline – ich zitiere jetzt –, die vor der Nacht injiziert werden und dadurch die endogene Glukoseproduktion hemmen, eingesetzt werden können für die Behandlung des Typ-2-Diabetes und die Dosis dieser Basalinsuline unter Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien so titriert werden kann, bis ein Blutzucker von 100 mg/dl erreicht ist. Der Evidenzhärtegrad liegt hier bei A. Das ist dementsprechend aus der Leitlinie ein Passus, den wir angewandt haben.

Ich glaube, wichtig ist, zu erwähnen, dass wir den Prüfärzten jegliche Freiheit gelassen haben, die Dosierung anzupassen, wenn sie es für erforderlich gehalten haben. Wir haben, wie Herr Wasmuth gerade beschrieben hat, in einem Großteil der Fälle auch gesehen, dass Ärzte die Dosierung nicht angepasst haben. Der primäre Grund für die Nichtanpassung der Insulindosierung war, dass sie das Risiko einer Hypoglykämie gesehen haben. Das heißt, auch hier hatten wir die Flexibilität auf Ärzteseite. Dementsprechend sehen wir es nach wie vor als zweckmäßigen Vergleich und auch als adäquates Studiendesign zur Bewertung an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Meine Frage haben Sie nicht wirklich beantwortet, denn ich habe nach konkreten Textpassagen innerhalb der Fachinformation gefragt. Sie haben jetzt keine konkreten Textpassagen genannt. Ich finde übrigens auch keine in der Fachinformation, die das Vor-

gehen, das Sie in der konkreten Studie gewählt haben – so ist Ihre Stellungnahme aufgebaut, – unabdingbar durch die Fachinformation machen. Ich rede gerade von der Vergleichstherapie. Dass Sie Vildagliptin als feste Dosis geben, ist unbestritten. Ich finde aber darüber hinaus in der Fachinformation die Angabe, dass erstens ein individuelles Ziel durch den Arzt zu bestimmen ist, dass zweitens die Dosis individuell zu wählen ist und dass darüber hinaus auch zu entscheiden ist, ob das Basalinsulin einmal oder mehrmals täglich – bei der bekannten Halbwertszeit – gegeben werden muss. In Ihrer Studie verhindern Sie durch die einmal abendliche Gabe, dass in Situationen, wo es sinnvoll sein kann, auf eine mehrmals tägliche Gabe umgeschwenkt werden kann. Es gibt weit vor dem AMNOG eine Bewertung des IQWiG und eine Beschlussfassung des G-BA zu lang wirksamen Insulinanaloga, wo man gesehen hat, dass genau der Umstand, zwanghaft auf einmal täglich NPH-Insulin-Gabe zu bleiben, mit dem Hypoglykämierisiko zusammenhängt. Das heißt, Sie haben, obwohl es solche Bewertungen gegeben hat, in der Studie eine Vorgabe gemacht, die weder der Fachinformation noch den Daten entspricht. Vielleicht können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis): Das, was Sie beschrieben haben, trifft auf das Insulin zu, aber nicht, wenn es in einer Kombination, so wie hier, mit dem Sulfonylharnstoff verabreicht wird. In der Kombination mit Sulfonylharnstoff empfiehlt die Leitlinie ganz klar, dass wir es einmalig geben. Dementsprechend wurde es, wie gerade schon erwähnt, auch so eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte jetzt gar nicht direkt in die Detailfragen gehen. Ich kann Ihnen nicht die Frage zur Fachinformation in dem Sinne beantworten. Ich gebe aber Herrn Kaiser recht. Das Titrierungsschema wird international und national im Rahmen einer basalunterstützenden oralen Insulintherapie empfohlen, es ist in verschiedenen Studien durchaus untersucht worden. Deshalb ist national und international festgelegt worden, dass als unterstützende Therapie bei Patienten, die vorher bereits orale Antidiabetika einnehmen, die basalunterstützte Therapie eigentlich die Therapie der Wahl ist. Dazu gibt es Algorithmen, die in Studien untersucht worden sind. Man kann darüber streiten, ob ein Zielwert von 100 mg/dl oder 120 mg/dl zu verwenden ist. Das ist natürlich Teil der individualisierten Therapie. Im Rahmen eines Studienkonzepts – es war die Frage nach einem Studiendesign – ist es absolut vertretbar, dass man sich auf 100 mg/dl festlegt. Das Titrierungsschema entspricht eigentlich den Empfehlungen, die wir lehrbuchhaft geben, gegebenenfalls die Dosis anzupassen in zwei Einheiten sowohl nach oben als auch nach unten. Wenn man sich auch von der versorgungsrelevanten Frage her überlegt, wie man ein Design zwischen Sulfonylharnstoff plus in diesem Fall Vildagliptin versus einem Sulfonylharnstoff und dann in der Therapieeskalation Insulin macht, ist das ein Studiendesign, das absolut genau das überprüft, nämlich die Vorgaben bzw. Empfehlungen, die wir in der klinischen Empfehlung geben. Dass die Fachinformationen unbesehen nicht aktuellen Leitlinien entsprechen, da kann ich Ihnen zustimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich glaube, dass teilweise das Problem eher darin liegt, dass die Leitlinien nicht den aktuellen Fachinformationen entsprechen, aber das ist eine etwas andere Diskussion. Wenn Sie sagen, Sie halten es für richtig, dass eine Studie so geplant wird, gleichzeitig aber gesagt haben, es gibt in der Versorgung im Grunde genommen auch andere Vorgehensweisen, sprich: auch andere individualisierte Therapieziele, und dann sagen, diese Studie untersucht versorgungsrelevante Fragen, widersprechen Sie sich meines Erachtens. Selbstverständlich braucht man doch primär eine Studie, die das untersucht, was tatsächlich in der Versorgung durchgeführt wird, und nicht ein künstliches Labor, wo sich auf eine Sache beschränkt wird, ohne sich, was in dieser Studie möglich wäre, individuell vorher Gedanken zu machen.

Was heißt das im Übrigen konkret? Sie machen hier eine randomisierte Studie und teilen die Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt in diese Studie kommen und von denen man sagt, die bisherige Therapie hat nicht ausgereicht, in zwei Gruppen auf. Bei der einen Gruppe, nämlich in der Vergleichsgruppe, setzen Sie ein bestimmtes Ziel. Man kann sich jetzt darüber streiten, ob 100, 110, 120 oder 130 mg/dl das richtige wäre, aber sie setzen ein Ziel komplett gleich für diese Gruppe. Sie versuchen, mit der Therapie dieses Ziel zu erreichen. In der anderen Gruppe machen Sie das nicht. Entweder ist dieses Therapieziel also schlicht irrelevant, weil Sie es in der anderen Gruppe nicht machen, denn Sie machen eine randomisierte Studie, oder aber Sie müssen konstatieren, dass Sie in der anderen Gruppe dieses Therapieziel – das sehen Sie an den HbA1c-Verläufen – schlicht und einfach nicht so erreichen, wie Sie das mit der Insulintherapie erreichen. Möglicherweise leiten Sie dann daraus einen geringeren Nutzen von Vildagliptin ab, weil Sie das Therapieziel nicht erreichen, das machen Sie nur nicht.

Also: In sich ist die Studie meines Erachtens widersprüchlich. Entweder ist es ein relevantes Therapieziel, Normoglykämie zu erreichen, dann gilt das aber für beide Gruppen. Das könnte man im Studiendesign auch vorsehen, denn es wurde gesagt, so etwas könnte man gar nicht machen. Doch, Sie könnten Patienten, die das nicht erreichen, im Vildagliptinarm als – ich benutze einmal dieses nicht schöne Wort – „Therapieversager“ bezeichnen. Eine solche Vorgehensweise könnten Sie wählen. Ebenso könnten Sie vor der Randomisierung für alle Patienten individuelle Therapieziele bestimmen, die Sie dann eben in der Studie verfolgen – nichts anderes, Herr Müller-Wieland, als das, was Sie in der Praxis auch machen würden. Da würden Sie nicht einfach sagen, heute, Montag, behandle ich alle mit einem Zielwert von 100 mg/dl, sondern heute, Montag, schaue ich mir die Patienten an und bespreche mit denen, was das richtige Therapieziel ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich nehme das „Sie“ jetzt immer kleingeschrieben, weil wir von der Deutschen Diabetes Gesellschaft sind und die Studie nicht geplant haben. Ich wollte nur den Hinweis darauf geben, dass das Titrierungskonzept – wenn man eine Studie durchführt, die den klinischen Empfehlungen und nicht dem einzelnen individuellen Fall entspricht; das können Sie bei einem komplizierten Patientengut nicht – und das Vorgehen den Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft und internationalen Standards entspricht. Über die philosophische Diskussion, wer wem folgt, rede ich an dieser Stelle nicht. Es gehört nicht hierher, weil wir uns, glaube ich, alle Mühe geben, sachlich zu diskutieren. Aber Leitlinien und Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften gibt es nun einmal. Das heißt, das Konzept, das vorgeschlagen und durchgeführt worden ist, ist nicht

irgendwie, wie Sie es beschreiben, artifiziell, sondern entspricht dem Vorgehen, das international empfohlen wird.

Bei jeder Studie können Sie sagen: „Ich hätte es aber gerne so, und ich würde es so machen.“ Ich freue mich immer, Herr Kaiser, wenn Sie sagen, wie Sie es machen würden. Aber wir behandeln tagtäglich Patienten, und ich sage Ihnen gerade, wie wir es machen. Dann, glauben Sie mir, können Sie ein solches Studiendesign 35-mal diskutieren, aber Sie müssen sich irgendwann festlegen. Die Entscheidung – die darf man nicht verändern –, nämlich zu sagen, im Rahmen der Nutzenbewertung und der Versorgungsforschung ein Therapieschema zu wählen, welches den gängigen Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften entspricht, versus nämlich auch der Empfehlung, einfach zu eskalieren, indem man einen DPP-4-Hemmer, in diesem Fall Vildagliptin, zu einem Sulfonylharnstoff hinzugibt, muss man aus meiner Sicht erst einmal respektieren. Wie Sie es bewerten, bleibt Ihnen überlassen. Aber man kann nicht das Studiendesign in dem Sinne hinterfragen, dass es keinen zusätzlichen Mehrwert in der Beurteilung gibt, die zu Ihrer Entscheidung führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis): Ich würde diesen Punkt gerne ergänzen wollen und die Fragen, die Herr Kaiser gestellt hat, zum Teil aufgreifen. Zum Design der Studie ist, glaube ich, wichtig zu erwähnen, dass wir die Studie nicht im stillen Kämmerchen designen, sondern dass wir natürlich auch den Rat von Ärzten, die täglich mit den Patienten arbeiten, heranziehen. Da muss man natürlich abwägen, was das richtige Studiendesign ist, um ganzheitlich den Vergleich zweier Therapien zu ermöglichen. Wie Herr Professor Müller-Wieland gerade sagte, ist es im klinischen Alltag und auch im Studiendesign recht schwierig, das auf Patientenebene herunterzubrechen. Vielmehr ist es im klinischen Alltag durchaus vertretbar, ein solches Studiendesign anzusetzen. Wir haben im Studienprotokoll – weil Sie Patienten ansprachen, die das Studienziel nicht erreichen – auch erlaubt, solche Patienten aus der Studie herauszunehmen. Da steht ganz klar definiert, dass die Study Drug unterbrochen werden konnte und der Patient aus der Studie heraus konnte, wenn er das Therapieziel nicht erreicht hat. Es war de facto auch so, dass die Ärzte das gemacht haben. Das war für beide Gruppen möglich. Das heißt, wenn ein HbA1c-Wert nach zwölf Wochen bei Patienten in beiden Gruppen schlechter wurde, konnten die Ärzte den Patienten aus der Studie nehmen und mit anderen Therapien weiter behandeln. Das heißt, diese Option war definitiv dar. Das steht im Studienprotokoll auf Seite 27.

Ein wichtiger Punkt – ich verstehe Ihre Argumentation –, den wir diskutieren müssen, ist, dass sich die HbA1c-Kurven logischerweise unterscheiden, wenn ich ein Treat-to-Target-Design habe und eine Dosierung wie beim Vildagliptin, das ich nicht „treat to target“ einsetze. Hier ist es, glaube ich, ganz wichtig, zu schauen, wodurch das bedingt ist und ob die Hypoglykämien wirklich im Zusammenhang mit den unterschiedlichen HbA1c-Kurven auftreten. Wir haben versucht, das in unserer Stellungnahme klarzumachen. Wir haben auch Analysen gefahren. Es gibt Patienten, die eine Hypoglykämie unabhängig vom HbA1c-Wert bekommen. Man kann nicht sagen, je niedriger der HbA1c-Wert in den einzelnen Populationen ist, desto mehr Hypoglykämien treten auf. Auch das haben wir uns angeschaut. Darauf gibt es keinen klaren Hinweis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zu dem Punkt „aus der Studie herausgegangen“. Sie haben jetzt gesagt, dass es in beiden Gruppen möglich war. Meine Frage ist, ob in der Interventionsgruppe unter Vildagliptin, wenn ein Nüchternblutzucker von 100 mg/dl nicht unterschritten worden ist – das ist das Therapieziel zur Titration in der Vergleichsgruppe gewesen –, dann die Patienten aus dem Vildagliptinarm der Studie herausgegangen sind und als Therapieversager klassifiziert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis): Als Abbruchkriterium – das haben wir im Protokoll so definiert – war der HbA1c-Wert genannt und nicht der Nüchternblutglukosespiegel.

Herr Dr. Kaiser: Also ist die Antwort: Nein. Also haben Sie unterschiedliche Ziele angewandt. Ich würde gerne zu einem anderen Punkt kommen, denn wir haben uns schon relativ lange darum gedreht. Es geht mir um eine Klärung, was die adjustierten Analysen angeht, einmal unabhängig davon, dass die Analysen mit oder ohne Adjustierung keinen wesentlichen Unterschied zeigen, insbesondere keinen Unterschied in Bezug darauf, ob man sie als signifikant oder klinisch relevant wertet, weil Sie hier natürlich auch eine ganz übliche Nichtunterlegenheitsfragestellung haben und die obere Grenze des Konfidenzintervalls betrachten müssen – das machen Sie in ihrer Argumentation nicht, aber selbstverständlich ist das etwas ganz Übliches, was Sie auch im Zulassungsverfahren haben. Wir haben das nach ihrer Stellungnahme noch einmal geprüft. Ich wüsste gerne, an welcher Stelle konkret im Studienprotokoll oder Studienbericht steht, dass Sie vorab diese Analysen adjustiert für den HbA1c geplant haben, und zwar genau mit der Adjustierung, die Sie vorgenommen haben. Wir haben das in den Analysen, die Sie nachträglich für das Dossier angefertigt haben, identifizieren können, aber weder im Studienprotokoll noch in dem im Studienprotokoll enthaltenen statistischen Analyseplan. Vielleicht können Sie das aufklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dworak, bitte.

Herr Dr. Dworak (Novartis): Ich würde gerne den Punkt, den wir gerade diskutiert haben, kurz klarstellen und würde danach an meine Kollegen übergeben. Die Antwort zu Ihrer ersten Frage war nicht Nein, weil wir, wie schon gesagt, im Endeffekt es nicht als Abbruchkriterium gesehen haben. Ein Nüchternblutglukosewert von 100 mg/dl ist kein Abbruchkriterium. Das ist basierend auf den Leitlinien im Endeffekt der empfohlene Wert für eine Titration. Dementsprechend haben wir ein Abbruchkriterium als HbA1c-Wert und nicht den Nüchternblutglukosespiegel definiert. – Dies zum ersten Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht weiter? – Bitte, Frau Koch.

Frau Dr. Koch (Novartis): Es ging um die Frage, ob die Adjustierung im Protokoll vorsezifiziert war. Der HbA1c-Wert ist Teil des primären Endpunkts gewesen. Für den primären Endpunkt war die Adjustierung im Studienprotokoll vorsezifiziert. Das kann man im Studienbericht auf Seite 38 nachlesen.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank. Meine Frage war nicht, ob der HbA1c-Wert als Teil des kombinierten Endpunkts und dann für den kombinierten Endpunkt eine adjustierte Analyse vorsezifiziert war, sondern ob die adjustierte Analyse für den HbA1c-Wert separat, so wie Sie es in der Stellungnahme behaupten, vorab definiert war. Denn Sie haben geplant, auch den

auszuwerten, und im Studienprotokoll steht, da wird ein einfacher t-Test durchgeführt. Da finden wir keinen Hinweis im Studienprotokoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Koch, bitte.

Frau Dr. Koch (Novartis): Es ist so, dass der HbA1c-Wert – der Unterschied zur Baseline – im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt spezifiziert war. Da ist für keinen der sekundären Endpunkte explizit eine Adjustierung vorgegeben. Die werden aber in der Regel wie die primären Endpunkte ausgewertet. So haben wir das dann auch gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wasmuth, ergänzend dazu.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Nur kurz ergänzend zu dem Thema Adjustierung. Das Thema Adjustierung – ich hatte es im Eingangsstatement schon kurz erwähnt – war in allen bisherigen Verfahren, insbesondere wo es einen Zusatznutzen gegeben hat, ein gängiges Verfahren. Das zeigt sich auch in den Beschlüssen bzw. in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen, wo jeweils explizit auf die adjustierten Werte eingegangen wurde und auf dieser Basis dann beurteilt wurde, ob eine Signifikanz vorliegt, und wenn diese nicht vorlag, dann von einer Vergleichbarkeit der Kurven gesprochen wurde.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften. Wie beurteilen Sie den Zielwert von 100 mg/dl, wenn 60 Prozent der Patienten der Studie 65 Jahre und älter waren? Würden Sie das in der Klinik auch als Zielwert für diese Patienten sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gallwitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Das ist ein Zielwert, den ich auch für eine solche Population nehmen kann, wenn ich dabei ein niedriges Hypoglykämierisiko habe und therapiebedingte Hypoglykämien vermeiden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Wir haben es jetzt mit Insulin und Glimepirid zu tun. Würden Sie das als ein mit niedrigem Hypoglykämierisiko behaftetes Therapieregime bezeichnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Das hängt jetzt wiederum von der Dosierung des Sulfonylharnstoffs und auch von der Titration des Insulins ab. Wie gesagt, es gab im Studienprotokoll für die Prüfarzte die Möglichkeit, individuell das Dosierungsschema vom Insulin anzupassen. Sicher ist das Nüchternblutglukoseziel, das erreicht werden soll, niedrig, aber für ein normales Patientenkollektiv in den Leitlinien auch so verschriftet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage, die sich mir stellt ist diejenige: Was ist das normale Patientenkollektiv, und haben wir es hier mit demselben zu tun? – Herr Heckemann, bitte.

Herr Dr. Heckemann: Auch ich hätte es in diesem Fall für richtig gefunden, von einem niedrigen Hypoglykämierisiko therapiebedingt auszugehen, wenn man hier den Vergleich Vildagliptin gegen Metformin gemacht hätte. Dann hätte ich das auch verstanden, ansonsten nicht so ganz. Meine Frage geht weiter in dem Teil, den Frau Bickel angesprochen hatte. Ich wüsste gerne weitere Angaben zu der Altersverteilung der Patienten, also jüngster, ältester, Median, Mittelwert, diese Dinge würden mich interessieren. Eine zweite Frage noch: Beim Nüchternblutzucker sollten die beiden Messungen der beiden Vortage das Maß sein. Wie ist es dann? Hat man dann den Durchschnitt von beiden genommen, den höchsten, den niedrigsten, oder wie war das da? Das habe ich aus den Unterlagen nicht herausbekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Eichele.

Frau Dr. Eichele (Novartis): Zu den Altersangaben kann ich Ihnen Folgendes sagen. In der Vildagliptin-Gruppe hatten wir ein mittleres Alter von 65,9 Jahren, für die Insulingruppe 67,6, im Median waren es 66 Jahre und 70 Jahre. Bei der Altersgruppenauswertung haben wir eine Gruppe der bis einschließlich 65-Jährigen und eine über 65 Jahre. Bei der Vildagliptin-Gruppe haben wir 42,7 Prozent bis einschließlich 65 Jahre und 57,3 Prozent über 65 Jahre, für die Insulingruppe haben wir 38 Prozent bis einschließlich 65 Jahre und 62 Prozent über 65 Jahre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das, Herr Dr. Heckemann?

Herr Dr. Heckemann: Es war noch ein zweiter Teil der Frage. Der bezog sich auf die beiden Messungen, die eingingen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also Median der letzten zwei Tage oder höchster oder was auch immer. Was ist die Basis?

Herr Dr. Dworak (Novartis): Es wird kein Median der letzten zwei Tage gebildet, einfach aus dem Grund, weil die Patienten, wie wir gerade schon gehört haben, von der Altersverteilung her am frühen Morgen keine großen Rechenaufgaben erledigen sollten, sondern es darum ging, dass sie den Blutzuckerwert messen. Wenn der an zwei darauffolgenden Tagen unter dem gewissen Wert war, dann sollte titriert werden.

Herr Dr. Heckemann: Über dem Wert? Also wenn er an zwei Tagen über 100 mg/dl war?

Herr Dr. Dworak (Novartis): Über 100.

Herr Dr. Heckemann: An beiden Tagen? Nicht nur an einem? Habe ich das jetzt richtig verstanden?

Herr Dr. Dworak (Novartis): An einem von beiden Tagen über 100 mg/dl, dann sollte titriert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das zeigt noch einmal, dass das, was Sie wirklich in ihren Studienbericht geschrieben haben, genauso gemacht wurde. Sie nennen das „forcierte Titration“, Sie nennen das nicht einfach nur: Wir versuchen, einen Zielwert zu erreichen. Vielmehr nennen Sie

selbst Ihre Vergleichstherapie in der Studie „forcierte Titration“. Das ist eine bestimmte Vorgehensweise, über die sollte man zukünftig sehr kritisch nachdenken.

Ich habe eine andere Frage, Herr Hecken, wenn ich die stellen darf, zu einem anderen Thema. Es geht um die Analysen zu dem HbA1c-Trennwert $\leq 7,5$ und $> 7,5$ Prozent. Sie haben eben, Herr Wasmuth, in Ihren Ausführungen gesagt, dass Sie auf Basis der vorherigen Nutzenbewertung – vielleicht waren es auch Sie, Herr Dworak, jedenfalls von Novartis – bestimmte Schlussfolgerungen gezogen haben und deswegen auch solche Analysen gemacht haben und die Studie entsprechend geplant haben. Die Auswertungen für den Trennwert HbA1c $\leq 7,5$ Prozent und $> 7,5$ Prozent finden sich aus unserer Sicht nicht im Studienprotokoll, waren also nicht vorab geplant. Insofern passt das nicht zusammen mit „Wir haben uns beim Design der Studie Gedanken darüber gemacht, was in der Nutzenbewertung gesagt worden ist“. Einen Trennwert für eine stetige Skala zu nehmen, ist natürlich sehr verzerrungsanfällig im Nachhinein, weil Sie da mit Datamining auch sich überlegen können, wo der Trennwert am besten liegt. Ganz unabhängig davon, dass Sie das nicht vorab geplant haben und es deswegen überhaupt schwierig ist, solche Analysen zu interpretieren, ist das eine typische Subgruppenfragestellung. Sie haben ja Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7,5 Prozent und einem über 7,5 Prozent. Die Herangehensweise in einer solchen Situation ist, sich zu fragen: Unterscheiden sich die Therapieergebnisse für Patienten unter 7,5 Prozent von denen über 7,5 Prozent? Die Frage ist nicht: Sind die Ergebnisse bei Patienten über 7,5 Prozent statistisch signifikant? Denn in dieser kleinen Studie können Sie mit Subgruppenfragestellungen natürlich jegliche statistische Signifikanz wegbügeln, indem Sie einfach eine kleinere Gruppe machen. Frage also: Wie sind denn die Interaktionstests für die von Ihnen genannten Endpunkte für die Gruppen $> 7,5$ Prozent versus $\leq 7,5$ Prozent? Gibt es überhaupt irgendwo einen Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion, die es rechtfertigt, die Analysen zu den Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert über 7,5 Prozent separat darzustellen und nicht die Gesamtpopulation heranzuziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Wasmuth, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Zunächst zu meinen Ausführungen zu Beginn, Sie haben sich darauf bezogen. Ich bezog mich konkret auf die Auswertung der Studie. Es war beim Design der Studie nicht vorgesehen. Das Design der Studie ist auch eine Zeit lang her, Dinge ändern sich in der Zeit. Wir haben explizit versucht, beim Design, aber auch bei der Auswertung der Studie alle zum jeweiligen Zeitpunkt verfügbaren Informationen zu verwenden. Beim Thema 7,5 Prozent beziehen wir uns zum Beispiel auch auf die Tragenden Gründe des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Saxagliptin, wo eben auch dieser Schwellenwert definiert wurde. – Dies vielleicht vorneweg dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zum Konkreten, Herr Dworak, bitte.

Herr Dr. Dworak (Novartis): Um es konkreter zu machen: Wie Herr Wasmuth gerade sagt, wir haben bewusst die Auswertung gewählt, weil wir die NVL, die die aktuell gültige Leitlinie ist, widerspiegeln wollten. Wichtig ist, zu sehen – das ist der Punkt, den wir gerade versuchen zu diskutieren –, wir haben die Studie zum damaligen Zeitpunkt designt, und wir möchten gerade den Punkt, der heute relevant ist, herausarbeiten. Die Leitlinie damals hat sich von der heutigen unterschieden. Man sieht Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7,5 Prozent im Therapiekorridor, und die Population der Patienten mit einem HbA1c-Wert über 7,5 Prozent ist die, die therapiebedürftiger ist. Dementsprechend haben wir, basierend auf der

aktuellen NVL, diesen Korridor gewählt und die Patienten dafür separat ausgewertet. – Das ist der eine Punkt.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Zu den Interaktionstests kann ich kurz etwas anfügen. Der Interaktionstest ist bei 0,26, also in die Richtung eines Hinweises. Er ist normalerweise bei 0,2, um Herrn Kaiser das vorab zu nennen. Aber, wie schon gesagt, wir haben uns hier nicht nur auf die Mathematik und die Statistik bezogen, sondern auf die Bewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses und auf die Versorgungsleitlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, möchten Sie es kommentieren?

Herr Dr. Kaiser: Ich will das Zitat „Wir beziehen uns nicht auf pure Mathematik“ nicht kommentieren, nicht dass Sie darauf noch einmal zurückkommen, wenn plötzlich einer auf die Idee kommt, Subgruppenanalysen, die für Ihr Präparat negativ ausfallen, dann so auszuwerten, wie Sie das gerade tun. Das ist schon grenzwertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Um es zu ergänzen: Ja, es ist, denke ich, anerkannt, dass es für die Interaktionstests bestimmte Grenzen gibt. Die liegen bei 0,2 und 0,05. Das möchte ich hier jetzt auch nicht infrage stellen. Nichtsdestotrotz ist die Fragestellung, die wir gewählt haben, keine aus der Luft gegriffene, sondern es ging ganz konkret über die aus der Änderung der Versorgungsleitlinie resultierende Grenze, wo man der Meinung ist, dass für diese Patienten eventuell noch keine Therapieintensivierung notwendig ist. Diese wollten wir im Dossier abbilden und haben sie entsprechend abgebildet und haben hier einen signifikanten Unterschied zugunsten von Vildagliptin zeigen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte mit einem übergeordneten Aspekt auf ein Thema zurückkommen, und zwar zu der wohl berechtigten großen Sorge und Diskussionsbedürftigkeit der Zielwerte und der Schärfe der Einstellung. Natürlich ist das nicht rein nach dem Alter und danach zu handhaben, ob das Zielkriterium 100 mg/dl oder 120 mg/dl etc. ist. Es klingt – vielleicht auch berechtigterweise – immer die Sorge mit, dass ein Zielwert genommen wird, der – genannt wird es nicht – eventuell dazu führt, dass das Hypoglykämierisiko von Insulin strategisch höher bewertet wird, als es normalerweise ist, weil man es normalerweise eher anders einsetzen würde. Das ist ein Gedankenpunkt, wo ich nicht immer ganz folgen kann. Es ist eine grundsätzliche Frage. Es betrifft alle neuen Substanzen, die hypoglykämiesicher sind. Dass Insulin effektiv ist, ist klar, dass Insulin ein Hypoglykämierisiko hat, ist, glaube ich, auch klar, auf die Kosten brauchen wir jetzt nicht einzugehen. Jetzt werden neue Substanzgruppen entwickelt, die klinisch getestet, aber vor allem auch vom Wirkmechanismus her – das geht mir immer unter – hypoglykämiesicher sind. Warum ist es dann nicht adäquat, wenn man sagt, die Vergleichstherapie ist Insulin, ein solches Design zu wählen? Es ist, glaube ich, eine große Stärke, dass wir jetzt viele Patienten haben, die wir mit einer Kombination von oralen Antidiabetika, also hier zum Beispiel in Zugabe von einem DPP-4-Hemmer wie Vildagliptin, hypoglykämiesicher schärfer einstellen können. Dann muss sich das Insulin als Vergleichstherapie daran messen. So kann man das auch sehen. – Vielen Dank.

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

Frau Bickel: Ich muss trotzdem noch einmal nachfragen, weil es mir nicht ganz klar geworden ist. Sie haben gesagt, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen sollte der Zielwert, aber einer davon, über 100 mg/dl sein. Warum sollten die dann zwei Tage messen, wenn nur ein Wert für die Therapieeskalation maßgeblich ist? Das leuchtet mir nicht so ganz ein.

Die zweite Frage: Können Sie noch etwas zu der jährlichen Rate hypoglykämischer Ereignisse sagen, die Sie berechnet haben? Die Studie ist nur 24 Wochen durchgeführt worden. Ist das dann auf ein Jahr extrapoliert worden? Ist es üblich, dass man das macht? Eigentlich laufen die Diabetesstudien deutlich länger, 104 Wochen. Die Studien, die wir im letzten Verfahren hatten, waren deutlich länger. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Koch, bitte.

Frau Dr. Koch (Novartis): Zu der jährlichen Rate kann ich etwas sagen. Es ist so, dass allgemein – nicht nur für die hypoglykämischen Ereignisse – die jährliche Rate berechnet wird und dann für den einzelnen Patienten und die tatsächliche Zeit, die er Behandlung bekommen hat bzw. in diesem Fall innerhalb der Studie die Behandlung bekommen hat. Es wird also heruntergerechnet oder extrapoliert, je nachdem, wie man es sehen will. Es bildet halt genau die Zeit ab, in der der Patient mit der entsprechenden Therapie behandelt worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis): Zur ersten Frage. Wir schauen es gerade im Studienprotokoll nach, wie das wortwörtlich definiert war, damit wir Ihnen da gleich die Info geben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Antwort auf die von Frau Bickel gestellte Frage habe ich nicht verstanden. Können Sie es für mich einfach in kleinen Schritten noch einmal erklären? Die Patienten waren 24 Wochen in der Studie. Wie sind Sie dann auf die Jahresrate gegangen? Hat eine Extrapolation stattgefunden? Wie ist das gemacht worden? Sie haben gesagt, es wird bei dem einen manchmal heruntergerechnet, hier ist hochgerechnet worden. Wie war hier die exakte Vorgehensweise? In der Zeit können wir die anderen Zahlen suchen, denn da wird ja noch geblättert. – Frau Koch.

Frau Dr. Koch (Novartis): Die jährliche Rate wird auf die Zeit berechnet, die der Patient dann in der Studie war bzw. auf Therapie. In diesem Fall waren es 24 Wochen, das heißt auf ein halbes Jahr. Rein mathematisch würde man die Zahl dann auf ein ganzes Jahr hochrechnen und so die jährliche Rate für den Patienten bekommen.

Was ich mit dem Nachsatz sagen wollte, ist: Falls der Patient vorzeitig aus der Studie ausgeschieden ist und deshalb nicht volle 24 Wochen in der Studie war, wurde das auch entsprechend berücksichtigt. Solche Berechnungen gehen auch in die jährliche Rate ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich muss noch einmal nachfragen. Hypoglykämien sind möglicherweise hauptsächlich bei der Titration aufgetreten. Sie rechnen jetzt quasi alle auf ein Jahr hoch. Sie machen noch Differenzierungen, sie machen einmal bis Woche 24, dann Woche 5 bis 24. Aber am Anfang sind mehr Hypoglykämien aufgetreten. Trotzdem rechnen Sie die als jährliche

Hypoglykämierate hoch. Das ist doch verzerrend. Wenn ich das auf ein Jahr beziehe, wenn die Studie, sagen wir, 52 Wochen gelaufen wäre, dann hat man eine jährliche Rate, das kann ich noch nachvollziehen. Aber wenn Sie 24 Wochen haben, dann müssten Sie voraussetzen, dass die gleichverteilt sind und im Studienverlauf nach 24 Wochen gleich häufig auftreten. Das müssen Sie in ihrer These voraussetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Koch.

Frau Dr. Koch (Novartis): Vielleicht darf ich etwas zur Verteilung der Hypoglykämien sagen. Die sind nicht insbesondere nur in der Titrationsphase aufgetreten, sondern wir sehen, dass die – gleichverteilt ist übertrieben – über die gesamte Studie aufgetreten sind, also viele der Hypoglykämien auch nach der Titrationsphase im Insulinarm noch aufgetreten sind. Die Hypoglykämierate wird für den einzelnen Patienten berechnet, indem die Hypoglykämien auf die Zeit, die er behandelt worden ist, heruntergerechnet wird, in diesem Fall unabhängig davon, wann sie tatsächlich aufgetreten sind. Aber, wie gesagt, die Hypoglykämien sind nicht vorwiegend in der Titrationsphase aufgetreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, der hat das jetzt 24 Wochen bekommen. Wie kommen wir dann auf die Jahresrate? Verdoppeln Sie dann?

(Frau Bickel: Das kann man eigentlich nicht machen!)

Es müsste. Sie sagen, das ist einigermaßen gleichmäßig verteilt, am Anfang ist ein bisschen mehr, aber am Ende sind auch noch welche. Im Insulinarm müsste man dann rein theoretisch verdoppeln. Ich habe nur Jura studiert, und Juristen können nicht rechnen, deshalb der alte Spruch iudex non calculat. Das würde nach meinem Empfinden dazu führen, dass Sie dadurch, dass Sie verdoppeln, die am Anfang – ich glaube, unstreitig – gegebene höhere Risikoneigung im Prinzip verdoppeln, obgleich das in dieser Stringenz nicht übertragbar wäre, und damit würden die Ergebnisse für den Insulinarm aus meiner Sicht verzerrt. Aber gut, vielleicht können Sie es mir noch einmal erklären. Wie gesagt, Juristen brauchen ein bisschen länger, aber wenn sie es dann verstanden haben, dann hält es auch ewig. Bitte, Frau Eichele, versuchen Sie es.

Frau Dr. Eichele (Novartis): Ich kann es jetzt nicht ganz exakt nachvollziehen. Aber unser übliches Vorgehen ist dabei, die auftretenden Ereignisse auf die tatsächliche Behandlungszeit zu beziehen, sprich: geteilt durch die Tage auf Therapie mal 365, und so dann die Jahresrate zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann ist es verdoppelt. – Herr Heckemann, bitte.

Herr Dr. Heckemann: Eine Frage noch. Es geht mir immer noch um die 100 mg/dl als Größe in dem Moment, wo man meint, man muss die Therapie optimieren. Die Nationale Versorgungsleitlinie vom August 2013 schreibt unter der Überschrift „Tabelle A. 3: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes“ – Seite 28 –: „100-125“. Das steht hier für mich relativ eindeutig da. Dann wundert mich schon, warum man meinte, dass man dort praktisch unter 100 erreichen muss, wenn „100-125“ als eine Orientierungsgröße angegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis): Wie schon gesagt, wir haben den Zielwert von 100 mg/dl gewählt, weil das der Zielwert ist, der in der damals gültigen Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft niedergeschrieben war und an dem sich auch die meisten Ärzte, die an der Studie teilgenommen haben, orientiert haben, auch in der klinischen Praxis. Hier ist, glaube ich, immer wichtig, zu erwähnen, dass die Titration nur dann erfolgen sollte, wenn erstens keine Symptome von Hypoglykämien auftraten und wenn zweitens der Arzt die Sorge hatte, dass der Patient in irgendeinem Risiko ist. Das waren Sachen, die fest im Studienprotokoll definiert waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Nur noch einmal zur Ergänzung. Sie führen es auch im Dossier an. Die DDG hat 90 mg/dl bis 120 mg/dl angegeben. Dies nur der Vollständigkeit halber.

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

Frau Bickel: Wir haben hier beim G-BA schon einige Gliptin-Verfahren durchlaufen. Ich kann mich erinnern, dass bei Sitagliptin die Studie mit 120 mg/dl und bei Saxagliptin mit 110 mg/dl als Zielwert gelaufen ist. Da ist das Vildagliptinpräparat mit 100 mg/dl vom Zielwert darunterliegend. Sie sagen, es wäre gang und gäbe gewesen. Die Studien zu Sitagliptin und Saxagliptin sind ja vorher gelaufen, und da hatte man schon höhere Zielwerte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dworak, bitte.

Herr Dr. Dworak (Novartis): Um auf Ihre Frage zurückzukommen: Mir sind keine Daten aus der Literatur bekannt, dass ein pharmazeutischer Unternehmer einen DPP-4-Inhibitor zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff gegen Insulin zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff untersucht hat. Meines Wissens ist es aktuell immer noch die einzige Studie, die diese Kombination untersucht hat. Der Richtwert von 100 mg/dl errechnet sich natürlich auch für diese spezielle Kombination aus Insulin plus Sulfonylharnstoff. Dieses Thema hatten wir vorhin diskutiert. Es ist genau diese Kombination. Es ist jetzt nicht in Kombination mit zum Beispiel Metformin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser wird jetzt sicher die Frage stellen, wieso man bei der Kombination mit Insulin nicht viel vorsichtiger sein müsste, weil das ein höheres Hypoglykämierisiko hätte. Aber, Herr Kaiser, bitte stellen Sie die Frage.

Herr Dr. Kaiser: Diese Frage wollte ich genau so stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es auf Ihren Lippen gelesen; iudex non calculat.

Herr Dr. Kaiser: Auch in der DDG-Leitlinie – auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie – stand drin: unter Beachtung von Folgekomplikationen, Alter, Hypoglykämierisiko. Zu argumentieren, so gab es das vorher noch nicht, deswegen gehen wir hier einmal weiter herunter, ist ein Widerspruch zu allem, was sinnvoll ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Der Arzt hatte ja die Möglichkeit und die Flexibilität und hat das auch genutzt. Das ist das, was in der Versorgungsrealität stattfindet. Die Studie ist entsprechend den Leitlinien gelaufen. Sie müssen im Rahmen einer Studie bestimmte Vorgaben machen. Die Ärzte sind sehr verantwortungsvoll mit dem Thema Titration umgegangen. Bei über drei Viertel der Patienten wurde auch eine Titration ausgelassen. Insgesamt zeigt sich – um das noch einmal zu ergänzen – auch bei der Studienpopulation – wir hatten vorhin eine Diskussion über die nachträgliche Subgruppenauswertung und den Interaktionstest – ein signifikanter Vorteil zum Beispiel bei der Rate der symptomatischen Hypoglykämien. Dies zeigt aus unserer Sicht den Vorteil des Produkts. Die Studie hat Flexibilität zugelassen. Die Ärzte haben es genutzt. Sie müssen bestimmte Festlegungen im Rahmen einer Studie treffen. Die haben sich im Rahmen der Leitlinie bewegt. Zusammen mit der Flexibilität des Arztes hat dies ermöglicht, dass eben auch der Nutzen-Risiko-Abwägung Rechnung getragen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Eichele, bitte.

Frau Dr. Eichele (Novartis): Ich möchte an dieser Stelle ganz kurz die Leitlinie zitieren, also die gültige von 2009, Seite 53 – es geht um die Kombinationstherapie orale Antidiabetika plus Insulin –:

Die Dosis dieser Basalinsuline wird unter Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien so titriert, bis ein Nüchtern-BZ von 100 mg/dl erreicht ist ...

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Professor Gallwitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich habe keine Frage, sondern knüpfe an die letzte Wortmeldung von Herr Professor Müller-Wieland an. Ich denke, wir sollten nicht aus den Augen verlieren, dass die DPP-4-Inhibitoren als Klasse insgesamt Medikamente sind, bei denen wir Patienten mit Typ-2-Diabetes und eingeschränkter Niereninsuffizienz besonders ohne Hypoglykämierisiko behandeln können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gallwitz. – Ich schaue in die Runde: Fragen, Anmerkungen – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe zwei kleine Fragen. Die erste Frage bezieht sich auf die Patientenzahlen. Sie haben auf das Health Risk Institute zurückgegriffen, was ja die spektrumK-Kassen sind, hauptsächlich also BKKs mit eher etwas jüngeren Versicherten. Sie haben auch in der Stellungnahme angegeben, dass die Zahlen etwas unterschätzt sind. Das heißt, müsste ich diese Unterschätzung jetzt auch auf die Angaben der gesamten infrage kommenden Patienten übertragen? Es ist nicht viel, aber müsste man das nicht auch hier entsprechend korrigieren?

Meine zweite Frage wäre – dies greift ganz an den Anfang der Studie –: Warum haben Sie keine zentrale Randomisierung durchgeführt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich denke, dass wir die Antwort zweiteilen. Zunächst zum Health Risk Institute. Korrekt, das sind vor allem Daten von Betriebskrankenkassen, Innungskrankenkassen. Es wird versucht, das mit einem statistischen Verfahren an die Ge-

samtheit anzugleichen, was natürlich niemals perfekt funktioniert. Sie haben selbst gesagt, die Zahlen unterscheiden sich nur im Detail. Es ist keine Gesamterhebung. Man kann darüber streiten, was die richtige Zahl ist. Wir sehen aktuell, da wir die Analyse nur hierfür gemacht haben, dass es bei diesem Thema eben eine Unterschätzung gibt. Aber man kann grundsätzlich darüber diskutieren, was die korrekte Zahl ist. Das IQWiG hat es im Bericht korrekt beschrieben. Die Datenlage gerade auch in Veröffentlichungen ist typischerweise dürftig, gerade zu sehr speziellen Fragestellungen wie dieser speziellen Indikation. Von daher gibt es da immer einen gewissen Streubereich. Wir haben versucht, da eine möglichst gute Abschätzung zu treffen. Die wahre Zahl kann darunter-, darüberliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis): Zur Randomisierung. Es gab für die Studie im Endeffekt eine zentrale Randomisierung. Die Patienten wurden randomisiert, so wie es in klinischen Studien üblich ist, zentral gesteuert im Endeffekt durch ein Randomisierungstool, das wir vorliegen hatten und worauf die Ärzte zugreifen konnten. Das heißt, im Endeffekt war das dementsprechend gegeben.

Einen Punkt würde ich gerne noch machen. Ich glaube, es ist wichtig, dies festzuhalten. Es ist, glaube ich, der Eindruck entstanden, man möchte, wenn man eine solche Studie konzipiert, in einem Arm willkürlich die Patienten in die Hypoglykämie treiben. Der Zielwert 100 war ein Kritikpunkt, der häufig aufkam. Es ist wichtig, festzuhalten: Wir haben die Leitlinie zweimal zitiert. In der damals gültigen Leitlinie steht ganz klar geschrieben, für die Kombination, die wir eingesetzt haben, ist der Wert von 100 mg/dl angebracht. Zum Zweiten dazu, wie sich die „klinische Praxis“ in der Studie ausgewirkt hat. Man sieht, dass die Ärzte mit dieser Kombination Insulin plus Sulfonylharnstoff sehr vorsichtig waren. Das ist durchaus berechtigt, denn beides sind Medikamente, die eine Hypoglykämie triggern können. Hier sehen wir ganz klar, wenn wir uns die Insulindosierung im Mittel anschauen, dass wir hier an der untersten Schwelle der Zulassung sind. Die Zulassung sagt: 0,3 bis 1,0 Units pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Wenn wir uns anschauen, was am Ende der Studie an Insulin eingesetzt wurde, dann sind wir bei diesen 0,3 im Endeffekt. Im Schnitt hat man die Dosis nicht in die Höhe getrieben, sondern man ist auf Ärzteseite sehr vorsichtig geblieben, und wenn man nicht titriert hat, wurde wohl wissend angegeben, dass das Risiko einer Hypoglykämie gesehen wurde. Das heißt, man hätte im Endeffekt von der Dosierung des Insulins nicht weiter heruntergehen können, weil es dann auch nicht mehr der Fachinformation entsprochen hätte. – Dies nur noch einmal abschließend, um es ganzheitlich in den Kontext zu stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zur Randomisierung eine Nachfrage von Frau Lange.

Frau Dr. Lange: Für mich ist es keine zentrale Randomisierung. Wenn Sie zentral randomisieren, haben Sie ein Telefon oder einen Computer im Hintergrund. Der Prüfarzt gibt entsprechende Kenndaten des Patienten, den er vor sich sitzen hat, an, um den Wiedererkennungswert zu gewährleisten, und dann bekommt er eine Behandlung zugewiesen. Das ist kein Problem bei einer verblindeten Studie, weil da der Prüfarzt seinen Umschlag aus der Tasche zieht. Da steht „Arm 1“ darauf, es ist eine Randomisierungsnummer darauf. Selbst wenn daraus erkennbar wird, dass er in irgendeinem Arm ist, weiß er nicht, was das für ihn bedeutet. Bei Ihnen zieht er einen Zettel aus der Tasche, und da steht drauf: Insulin, Vildagliptin. Da kann er natürlich, wenn sein Patient sagt: „Sorry, Insulin? Mache ich nicht

mit“, den nächsten Umschlag ziehen. Bei einer Blockrandomisierung, wenn man Viererblöcke hat, hat man zweimal Vildagliptin, zweimal Insulin. Da macht man höchstens drei Umschläge auf, dann hat man die Behandlung seiner eigenen Wahl. Dies ist nicht ganz von der Hand zu weisen, weil ich auch als Arzt einfach gewisse Präferenzen habe und weil ich denke: Damit kommt er vielleicht gar nicht klar. – Ich habe dann einen Selection Bias drin, wenn ich offen bin und nicht zentral randomisiere. Nur durch eine zentrale Randomisierung, unwiderruflich, wo man den Patienten wiedererkennt und sagen muss: „Den hatten wir schon, der kann nicht noch einmal in die Studie“, kann man gewährleisten, dass der die Behandlung bekommt, die gerade dran wäre. Alles andere schließt eine Selektion durch den Prüfarzt nicht wirklich aus. Es war eine deutsche Studie. Man hätte auch einen Telefondienst haben können von, was weiß ich, 8 bis 18 Uhr, Montag bis Freitag. Da hätte der Prüfarzt angerufen, hätte seine Daten durchgegeben, hätte eine Nummer und einen Behandlungsarm zugewiesen bekommen. Es ist nicht so, dass wir von einer weltweiten Studie sprechen, wir müssen 24 Stunden an sieben Tagen der Woche ansprechbar sein. Das geht dann natürlich nur über einen Computer. Aber so wäre auch eine Telefonrandomisierung noch denkbar gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis): Nur abschließend dazu. Wir schauen uns natürlich am Ende der Studie immer die Randomisierungscodes an. Es wird dann auch immer geschaut, ob die Anzahl der aufgebrauchten Codes mit der Anzahl der Patienten übereinstimmt. Das ist natürlich unabdingbar, und das wird auch logischerweise gemacht. Wenn ein Arzt zehn Codes aufmacht und sich dann vielleicht aussucht, welchen fünf Patienten er das eine oder andere Drug gibt, so ist, meine ich, in keiner Studie auszuschließen, dass das so läuft. Da hoffen wir und vertrauen wir natürlich auch unseren Prüfarzten, dass die laut Good Clinical Practice arbeiten und die gültigen Leitlinien einhalten.

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

Frau Bickel: Ich wollte an meine Frage von vorhin erinnern – ich glaube, da waren Sie mir noch eine Antwort schuldig –, wie das mit den 100 mg/dl an zwei aufeinanderfolgenden Tagen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dworak, bitte.

Herr Dr. Dworak (Novartis): Entschuldigen Sie, in der Diskussion ist das etwas untergegangen. Wir haben es da. Es war so, dass der nächste Titrationsschritt erfolgt ist, wenn zwei aufeinanderfolgende Nüchternblutzuckerwerte dies anzeigten. Vielleicht war das vorhin ein bisschen missverständlich. Wir haben es so geregelt – das macht auch logisch Sinn –: Wenn an zwei aufeinanderfolgenden Tagen der Nüchternblutzucker über 100 mg/dl war, wurde die Titration angepasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also nicht nach einem Mal, sondern nach zwei Mal. Das war wichtig. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das ist aus unserer Sichtung der Unterlagen anders, nämlich dass der höchste Blutzuckerwert von zweien entscheidet, sodass einer reicht, der hoch ist. Müssten wir einfach noch einmal im Nachgang prüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weil das keine triviale Frage ist. Das können wir nachschauen. Weitere Fragen? – Keine mehr. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit zu einer zusammenfassenden Stellungnahme. Bitte schön.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Sehr gerne. – Ich denke, wir haben die relevanten Punkte zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin im Rahmen dieser erneuten Nutzenbewertung heute diskutiert. Zunächst das Thema: Ist das Design der Studie im Einklang mit dem, was in der Versorgung passiert und was in den Leitlinien niedergeschrieben wurde? Aus meiner Sicht wurde sehr klar auch durch die Fachgesellschaft bestätigt, dass diese Studie sehr wohl der leitliniengerechten Versorgung entspricht. Gleichzeitig haben wir die Aufteilung der Studienpopulation diskutiert, also die Darstellung der Ergebnisse einmal gesamt, für die Gesamtpopulation, und einmal für Patienten mit Baseline-HbA1c > 7,5 Prozent. Wir haben länger darüber diskutiert, ob es Sinn macht, die nachträgliche Subgruppenanalyse zu liefern. Nichtsdestotrotz zeigt sich, dass es sich für beide Populationen zum einen hinsichtlich des HbA1c-Verlaufs so darstellt, dass es in keinem der beiden Fälle zu einem signifikanten und gleichzeitig klinisch relevanten Unterschied des HbA1c-Werts gekommen ist. Das heißt, beide Auswertungen sind aus unserer Sicht, auch wenn wir die Population mit einem HbA1c-Wert > 7,5 Prozent als die interessantere erachten, zunächst geeignet, um über den Zusatznutzen von Vildagliptin zu sprechen. Es zeigt sich sowohl auf der Ebene der Gesamtpopulation als auch auf Ebene der Patienten mit einem HbA1c-Wert > 7,5 Prozent ein signifikanter Unterschied zugunsten von Vildagliptin bei der jährlichen Rate der symptomatischen Hypoglykämien. Auf dieser Basis sind wir der Meinung, dass ein Zusatznutzen für das Präparat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Wasmuth. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, danke, dass Sie jetzt die vergangenen 1 Stunde und 15 Minuten mit uns die aus unserer Sicht wichtigen Fragestellungen diskutiert haben. Wir werden das, was Sie hier vorgetragen haben, neben dem, was wir schriftlich vorliegen haben, in unserer Entscheidung zu wägen und zu bewerten haben. Danke, dass Sie da waren. Ich sage: bis zum nächsten Mal, wobei das überhaupt kein Präjudizieren des Ergebnisses ist. Wir hoffen natürlich auf neue Produkte, die die Patientenversorgung noch besser machen.

Schluss der Anhörung: 14.12 Uhr

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2015-12-01-D-145 - Vildagliptin

Stand: September 2014

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

Vildagliptin

zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (in Kombination mit 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)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

In Kombination mit Sulfonylharnstoff

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

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

nicht angezeigt

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

- Bestehende Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2:
- Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren (siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie):
 Metformin, SH zu bevorzugende Therapiestrategien
 Insulin, wenn angezeigt
- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:
 - o Linagliptin vom 21. Februar 2013 sowie Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Mai 2013

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

Vildagliptin

zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (in Kombination mit 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)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

- Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013 sowie Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 1. Oktober 2013
- Dapagliflozin vom 6. Juni 2013
- Lixisenatid vom 5. September 2013
- Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013
- Saxagliptin vom 1. Oktober 2013
- Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013
- Dapagliflozin/Metformin vom 7. August 2014
- Canagliflozin vom 4. September 2014
- Insulin degludec vom 16. Oktober 2014; Insulin degludec(neues AWG) vom 4. Dezember 2014
- Canagliflozin/Metformin vom 17. Februar 2015
- Empagliflozin vom 17. Februar 2015
- Verordnungsausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III
- Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloge - AM-RL, Anlage III
- Festbetrag SH „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ Gruppe 1 Stufe 2
- Festbetrag Metformin, Stufe 1
- Festbetrag Humaninsulin – „Insuline“, Gruppe 2 Stufe 2

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

I. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation/Beratungsanforderung)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vildagliptin	<p>Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</p> <p>Als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. <p>In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. <p>In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit</p> <p>nd Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten alle führen. Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und n zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p>
Metformin A10BA02	<p>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.</p>

Sulfonylharnstoffe	
Glibenclamid A10BB01	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glibenclamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.
Glimepirid A10BB12	Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen.
Gliquidon A10BB08	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin.
Gliclazid A10BB09	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität u. Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.
Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)	
Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	
	Als Monotherapie In Kombination mit

<p>itagliptin A10BH01 z. B. Januvia®/Janumet®</p>	<p>bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.</p>	<p>Metformin, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen.</p>	<p>einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.</p>	<p>einem Thiazolidindion, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>	<p>einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>	<p>einem Thiazolidindion und Metformin, wenn die Anwendung eines Thiazolidindion angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>	<p>Insulin, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>
<p>Saxagliptin A10BH03 Onglyza®/ Komboglyze®</p>	<p>bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.</p>	<p>Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p>	<p>einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p>	<p>Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p>	<p>Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p>		<p>Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p>

Inkretinmimetika	
	In Kombination mit
Exenatide A10BX04 Byetta®/Bydureon®	Byetta® / Bydureon® ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> - Metformin - Sulfonylharnstoffen - Thiazolidindionen - Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat - Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
Liraglutid A10BX07 Victoza®	Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen: In Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; In Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.
Lixisenatid ⁶⁴ Lyxumia®	Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).
Albiglutid	Eperzan® ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

⁶⁴ Zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland nicht in Vertrieb (Stand: Januar 2015)

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

Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)

<p>Dapagliflozin A10BX09 Forxiga®/Xigduo®</p>	<p>Forxiga® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>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.</p> <p><u>Add-on-Kombinationstherapie</u></p> <p>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)..</p>
<p>Empagliflozin A10BX12 Jardiance®</p>	<p>Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</p> <p><u>Add-on-Kombinationstherapie</u></p> <p>In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).</p>
<p>Canagliflozin⁶⁴ A10BX11 Invokana®/ Vokanamet®</p>	<p>Invokana® wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:</p> <p>Monotherapie</p> <p>Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.</p> <p>Kombinationstherapie</p> <p>Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare</p>

	Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).
--	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche.....	186
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	186
Systematische Recherche:.....	187
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	189
Cochrane Reviews.....	201
Systematische Reviews	210
Leitlinien	234
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	250

Indikation für die Recherche bei Vildagliptin:

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

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

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „*Diabetes Mellitus Typ 2*“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.09.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, NICE and Clinical Evidence. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1023 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 151 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 68 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	glucagon-like peptide 1
HbA1c	glycosylated haemoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2010 [18]</p> <p>Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Siehe auch:</p> <p>IQWiG, 2008 [36]</p> <p>Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): 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> <p>→ 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.“</p>
<p>IQWiG, 2009 [37]</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 [16,17]</p> <p>Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>„Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.</p> <p>Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nateglinid - Repaglinid <p>Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“</p>
<p>G-BA, 2008 [12]</p> <p>Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu</p>	<p>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 klini-</p>

Exenatide	schen 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 [35] Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide	<ul style="list-style-type: none"> •Wirkung von Exenatide als Blutzucker-senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor. •Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik (unzureichende Datenlage) •Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt. •Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.
G-BA, 2008 [13] 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 [34] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	<ul style="list-style-type: none"> •Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen). •Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. •Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.
G-BA, 2010 [19] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behand-	„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.“

lung des Diabetes mellitus Typ 2	
IQWiG, 2009 [38] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.
G-BA, 2008 [11] DMP (Stand 2008): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	<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 blutglukosesenkenden Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin. <p>Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die o.g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulinanaloga, 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.</p>

	tät, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“
G-BA, 2008 [14] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin	„Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten 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.“
G-BA, 2008 [15] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin	„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (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. Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.“
G-BA, 2013 [27] Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [43,51]	a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Gli-

	<p>benclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [24]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Vildagliptin/Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [44,52]</p>	<p>a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>G-BA, 2011 [20]</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> <p>Siehe auch: IQWiG, 2011 [39]</p>	<p>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.</p>
<p>G-BA, 2013 [21]</p> <p>Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2012 [41]</p>	<p>(Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V)</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin. (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.) <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p>
<p>IQWiG, 2011</p> <p>Rapid Report (A05-07):</p> <p>Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [40]</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 therapieassoziiierter 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>G-BA, 2013 [28]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin</p> <p>Siehe auch</p> <p>IQWiG, 2013 [46]</p>	<p>a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>

<p>G-BA, 2013 [29]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin+Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [47]</p> <p>Und: (neues Anwendungsgebiet)</p> <p>G-BA, 2013 [22]</p> <p>IQWiG, 2013 [48]</p>	<p>a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (<i>ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [23]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [49]</p>	<p>(neues Anwendungsgebiet)</p> <p>Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p>

	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>c) Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [26]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Sitagliptin + Metformin</p>	<p>a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatz-</p>

<p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [50]</p>	<p>nutzen.</p> <p>b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [25]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Dapagliflozin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [42,45]</p>	<p>a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (<i>Hinweis: Wenn Metfor-</i></p>

	<p><i>min gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (<i>ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [30]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Dapagliflozin/Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2014 [53]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird - in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird - bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. <p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:</p>

	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
--	---

Cochrane Reviews

<p>Hemmingsen, 2013 [33]</p> <p>Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the effects of sulphonylurea monotherapy versus placebo, no intervention or other antidiabetic interventions for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Participants with type 2 diabetes mellitus</p> <p>Intervention/ Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-, second- or third-generation sulphonylureas versus placebo, diet, metformin, thiazolidinediones, insulin or any other antidiabetic comparator. • Second- or third-generation sulphonylureas versus first-generation sulphonylureas. <p>Endpunkt: All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Non-fatal macrovascular outcomes (assessed together and separately: non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, amputation of lower extremity and cardiac or peripheral revascularization), Microvascular outcomes, Glycaemic control (fasting plasma glucose and HbA1c), BMI, Weight, Adverse events</p> <p>Studiendauer: 24 Wochen bis 10,7 Jahre</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche bis August 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 72 (n=22.589)</p>
--	---

Ergebnisdarstellung

First-generation sulphonylureas compared with controls for DM type 2

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	RR 1.46 (0.87 to 2.45)	2 (n=553)	low	Small sample size (1.5% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 1.18 (0.88 to 1.59)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 5.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Cardiovascular mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	RR 2.63 (1.32 to 5.22)	2 (n=553)	low	Small sample size (0.7% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 1.36 (0.88 to 1.48)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 1.1% of the required information size to detect

				or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite	not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Non-fatal myocardial infarction Intervention vs insulin [4.75 years to 10.0 years]	RR 1.08 (0.81 to 1.45)	2 (n=1944)	low	
Cancer				
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 0.81 (0.29 to 2.27)	2 (n=1944)	low	One study reported any cancer and the other death due to cancer

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

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

				ject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	RR 1.30 (0.55 to 3.07)	7 (n=4955)	low	Trial sequential analysis showed that 0.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	RR 0.96 (0.73 to 1.28)	4 (n=1642)		Trial sequential analysis showed that 6.6% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	RR 0.97 (0.27 to 3.53)	7 (n=2038)		Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
<i>Composite</i>				
Intervention vs metformin [6 months to 4 years]	RR 0.67 (0.48 to 0.93)	3 (n=3018)	low	Non-fatal macrovascular outcomes as a composite outcome were not reported in the way we predefined to assess this outcome. Trial sequential analysis showed that 5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [52 weeks to 4 years]	RR 0.91 (0.62 to 1.33)	6 (n=4600)		
Intervention vs meglitinide [12 to 15 months]	RR 0.50 (0.20 to 1.20)	3 (n=866)		The definition of nonfatal macrovascular outcomes was heterogeneous
<i>Non-fatal myocardial infarction</i>				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	RR 1.02 (0.37 to 2.85)	4 (n=3061)	low	
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	RR 0.68 (0.41 to 1.14)	7 (n=4956)		
Intervention vs meglitinide [2c. 12 months to 17 months]	RR 1.03 (0.26 to 4.08)	3 (n=726)		

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

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Cardiovascular mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Macrovascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Microvascular	Not estimable	See	See com-	No meta-analysis possible

outcomes	mable	comment	ment	
Adverse events				
All adverse events [6 to 12 months]	RR 0.88 (0.78 to 0.99)	3 (n=510)	low	Trial sequential analysis showed that firm evidence was not established
Drop-outs due to adverse events Interventions vs thiazolidinediones [24 to 52 weeks]	RR 0.54 (0.15 to 1.97)	2 (n=423)		
<p>Conclusions when all sulphonylurea groups (first-, second- and third-generation) were analysed together were similar to those of second-generation sulphonylurea.</p>				
Fortsetzung Hemmingsen, 2013	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Among the 72 trials included in this analysis, we classified none of the trials as having low risk of bias according to all bias domains and we only classified seven trials as having a lower risk of bias according to a combined evaluation of sequence generation, allocation concealment and blinding. • Several of the included trials had an open-label design, which might have influenced the reporting from both the participants and the investigators. • Diagnostic criteria and definitions of outcomes differed among trials and were not always well defined. • The way sulphonylurea monotherapy or another comparator was applied to the participants varied among the trials. • In trial sequential analysis, none of the analyses of mortality outcomes, vascular outcomes or severe hypoglycaemia met the criteria for firm evidence of a RRR of 10% between interventions. 			
Shyangdan, 2011 [62] Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus	<p>Fragestellung To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <p>Methodik Population: Pat (>18 J) mit DM Typ 2 Intervention GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht, HRQoL, Adverse</p>			

	<p>events</p> <p>Studiendauer: mind. 8 Wochen</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6899)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <p>(Darstellung nur für Exanatide und Liraglutid)</p> <p>Exanatide</p> <p>Exenatide versus thiazolidinedione (pioglitazone), 1 trial:</p> <p>HbA1c: slightly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with pioglitazone 45 mg once daily (-1.5% versus -1.2%, P = 0.02).</p> <p>Weight change: Participants taking exenatide once weekly lost weight while those taking pioglitazone gained weight (-2.3 kg versus + 2.8 kg, P < 0.00001).</p> <p>Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trail</p> <p>HbA1c: significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5% versus -0.9%, P < 0.00001).</p> <p>Weight change: once weekly exenatide led to a significantly greater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg, P = 0.0009).</p> <p>Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial</p> <p>HbA1c: Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%).</p> <p>Liraglutide</p> <p>Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial</p> <p>HbA1c: The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%).</p> <p>Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials</p> <p>HbA1c: The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33</p>

	<p>to -0.96, P < 0.00001)</p> <p>Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials</p> <p>HbA1C: difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, P < 0.00001)</p> <p>Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial</p> <p>HbA1c: significantly more reduced with 1.8 mg liraglutide than with insulin glargine (mean difference -0.24%, 95%CI -0.39 to -0.08, P = 0.0015 according to the original analysis).</p> <p>Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials</p> <p>HbA1c: no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride.</p> <p>GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1trial</p> <p>HbA1c: significantly more reduced with liraglutide(-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, P < 0.0001).</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <p>Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.</p>
<p>Swinnen, 2011 [63]</p> <p>Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the effects of insulin detemir and insulin glargine compared with each other in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM typ 2</p> <p>Intervention: insulin detemir</p> <p>Komparator: insulin glargin</p> <p>Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht</p> <p>Studiendauer: >12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: Bis Jan. 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2250)</p>

	<p>Ergebnisdarstellung</p> <p>HbA1c (4 trials, n=2250)</p> <p>Not statistically significant estimated mean difference of 0.07% (95% CI -0.10 to 0.24). There was substantial statistical heterogeneity between studies (P = 0.04, I² = 64%).</p> <p>Fasting glucose</p> <p>Insulin glargine was associated with statistical significantly lower fasting glucose at study endpoint than insulin detemir (mean difference of 0.34mmol/L [95%CI 0.01 to 0.67], but with some statistical heterogeneity [P = 0.11, I² = 50%])</p> <p>Overall hypoglycaemia</p> <p>There was no difference between the two insulins in the relative risk of having at least one hypoglycaemic event: risk ratio of 0.98 (95% CI 0.92 to 1.05), without evidence for statistical heterogeneity (P = 0.42, I²=0%). Similarly, there was no statistically significant difference in the event rate for overall hypoglycaemia (Analysis 1.8): rate ratio of 1.00 (95% CI 0.90 to 1.11), with substantial statistical heterogeneity (P = 0.0006, I²= 83%).</p> <p>Severe hypoglycaemia (4 trials n=2252)</p> <p>Both relative risk and rate ratio of severe hypoglycaemia were not statistically significantly lower for insulin detemir than for insulin glargine: RR 0.82 (95% CI 0.51 to 1.32)</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our analyses suggest that there is no clinically relevant difference in the efficacy or the safety between insulin detemir and insulin glargine for targeting hyperglycaemia. However, to achieve the same glycaemic control insulin detemir was often injected twicedaily in a higher dose but with less weight gain, while insulin glargine was only injected once-daily, with somewhat fewer injection site reactions.</p>
<p>Richter, 2008 [60]</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>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/ Komparator</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo;

	<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen <p>Endpunkt: <u>Primäre Endpunkte</u>: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: β-Zellenfunktion; Mortalität Morbidität; Kosten</p> <p>Studiendauer: mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen):</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (n=12864)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung (Sitagliptin: 11 trials; Vildagliptin: 14 trials)</p> <p>HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo</u>: Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität ($I^2= 65\%$ und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag I^2 auf 25%. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin (\emptyset- Difference: -0.7 ($95\%: -0.8, -0.6$); $p<0.00001$ / -0.6 ($95\%KI: -0.07, -0.05$); $p<0.00001$). <ul style="list-style-type: none"> - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil. ○ <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika</u>: Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [\emptyset-Differenz: 0.33 ($95\%KI: 0.18-0.48$; $p= 0.000020$) / 0.30 ($95\%KI: 0.14-0.46$; $p<0.00001$)]. ○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika</u>: Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (\emptyset-Differenz: -0.40; $95\%KI: -0.47; -0.33$; $p<0.00001$); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen. <p><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.</p>

	<p><u>Gewicht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <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). ○ <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). <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Heterogenität: Japanische Studien, viele unterschiedliche Substanzen bei Vergleich von DPP-4 Inhibitoren in Kombination mit anderen Kombinationstherapien, Unterschiede im Patientenkollektiv (vorbehandelte vs. nichtvorbehandelte Patienten). • Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen. • Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.
--	---

Systematische Reviews

<p>Bennett, 2011 [4] (Agency for Healthcare Research and Quality) Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27.</p>	<p>Fragestellung Given the number of medications available for type 2 diabetes mellitus, clinicians and patients need information about their effectiveness and safety to make informed choices. The objective of this review was to summarize the benefits and harms of medications (metformin, second-generation sulfonylureas, thiazolidinediones, meglitinides, DPP-4-inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists), as monotherapy and in combination, for the treatment of adults with type 2 diabetes.</p> <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"> 1. Intermediate outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on the intermediate outcomes of glycemic control as measured by A1c, body weight, and lipids, including LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides? 2. Long term outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on long-term clinical outcomes, including all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy? 3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects? 4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older?
	<p>Methodik (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.) Population: Pat. mit DM Typ II</p> <p>Intervention/ Komparator: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden.</p> <p>Endpunkt: k.A.</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis April 2010 (als Update zu dem Report aus 2007) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 166 (davon 71 Studien schon im Report aus 2007)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse gegeben.)</p> <p>Key Question 1. In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options (see list of comparisons) for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of HbA1c), weight, or lipids?</p>

Intermediate clinical outcomes were the most frequently evaluated outcomes. We identified 121 relevant articles with data from RCTs that addressed either HbA1c, body weight, or lipids. Fifty-one of the studies had also been included in the 2007 comparative effectiveness review.

HbA1c. We found that most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, and repaglinide) reduced HbA1c to a similar degree, by about 1 absolute percentage point when compared with baseline values, after 3 or more months of treatment.

Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy (by about 0.4 absolute percentage points).

Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than was metformin monotherapy (by about 1 absolute percentage point). Most combinations of metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones had similar efficacies in lowering HbA1c. Although we included comparisons with the GLP-1 agonists, we graded the evidence for these comparisons as insufficient or low; therefore, we were limited in our ability to draw firm conclusions about their effectiveness.

Weight. Diabetes medications varied in terms of their effects on body weight. Notably, weight change was small to moderate, generally less than 2 kg between baseline and final values.

Unlike thiazolidinediones or sulfonylureas, metformin was not associated with weight gain, with a mean difference of about -2.6 kg between metformin and the other drugs, in trials that lasted more than 3 months but generally less than 1 year. Although placebo-controlled trials of metformin were excluded from this review, we know from the 2007 evidence report that metformin was the GLP-1 agonists were associated with a relative weight change of about 2.5 kg.

Lipids. The effects on lipid levels varied across medication type, but most were small to moderate (changes of about 0.5 mg/dL to 16 mg/dL for LDL, 0.5 mg/dL to 4 mg/dL for highdensity lipoprotein [HDL], and 0 mg/dL to 33 mg/dL for triglycerides [TG]), in studies that generally lasted between 3 and 12 months.

Metformin had favorable effects on all the lipid classes: It decreased LDL more effectively than did sulfonylureas, rosiglitazone, or pioglitazone, and it decreased TG more efficiently than sulfonylureas or rosiglitazone. However, pioglitazone was more effective than metformin in decreasing TG. The addition of rosiglitazone to metformin increased LDL and HDL but also increased TG when compared to metformin monotherapy and to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of pioglitazone to metformin also increased HDL but decreased TG when compared to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of DPP-4 inhibitors to metformin did not have an effect on HDL in comparison with metformin monotherapy.

We noted that one medication or class may have favorable effects on one lipid outcome and unfavorable effects on another lipid outcome. For instance, rosiglitazone was less effective than pioglitazone in decreasing LDL, and it increased HDL to a lesser extent than did pioglitazone, but both favorably decreased TG.

Key Question 2. In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of the treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes? (All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy)

Although we identified 41 new studies in addition to the 25 studies included in the 2007 evidence report, the new studies were generally of short duration (less than 1 year) and had few long-term events (such as deaths and cardiovascular disease), making any estimates of risk difference very imprecise. Therefore, most comparisons for this key question had a low strength of evidence.

Metformin was associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular disease mortality than were sulfonylureas. However, the evidence was limited by inconsistency between the trials and observational studies and the overall low precision of the results, due to the rarity of events. Data from the 2007 evidence report also showed that treatment with metformin was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality when compared with any other oral diabetes agent or placebo, although the results for all-cause mortality and cardiovascular morbidity were not significant.

We found few studies with the newer DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, but overall the evidence on these newer agents was insufficient to allow us to make any meaningful conclusions. Few studies included insulin added to oral medications or compared other two-drug combination therapies.

Few studies addressed microvascular outcomes of nephropathy, retinopathy, or neuropathy. We found moderate strength of evidence that pioglitazone is better than metformin at reducing short-term nephropathy, based on two short-duration RCTs. Only three comparisons were included for the outcome of neuropathy, and these studies were limited by their small sample sizes and poorly defined outcomes. We did not identify any studies for the outcome of retinopathy.

Key Question 3 In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of the treatment options in terms of the following adverse events and side effects? (Hypoglycemia, Liver injury, Congestive heart failure, Severe lactic acidosis, Cancer, Severe allergic reactions, Hip and non-hip fractures, Pancreatitis, Cholecystitis, Macular edema or

decreased vision, Gastrointestinal side effects)

This Key Question was addressed by 107 studies.

Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione.

Congestive heart failure. Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results, or the low quality of the studies.

Gastrointestinal side effects. Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy.

Other adverse events. We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results.

We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea.

We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea.

Key Question 4 Do the safety and effectiveness of these treatment options (see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2 diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality, hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes?

Twenty-eight studies applied to Key Question 4.

	<p>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.</p> <p>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.</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <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"> 1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy. 2. Few studies used standard measures for diabetic nephropathy and kidney function, such as estimated glomerular filtration rate, or clinical outcomes, such as time to dialysis, as outcomes in their comparisons of these medications. 3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.
<p>Monami, 2010 [55]</p> <p>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials</p>	<p>Fragestellung Meta-analyse von RCTS zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2</p> <hr/> <p>Methodik Population: Patienten mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin) Endpunkt: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen Beobachtungsdauer >12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte) (n=k.A.)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden) <u>HbA1c Wert</u> Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine stat. signifikante Reduk-</p>

tion des HbAc1 Wertes (bei publizierten Studien, Trend bei unpublizierten Studien), wenn verglichen wurde gegen Placebo (publizierte Studien: -0.70 (-0.80, -0.59); $p < 0.001$ / unpublizierte Studien (basierend auf 4 Studien): -0.68 (-1.57-0.21); $p = 0.21$). Zu Saxagliptin keine separate Analyse, da nur eine Studie vorhanden.

Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo.

In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion.

Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta- Analyse durchgeführt werden, da nur eine Studie verfügbar war.

Körpergewicht

DPP-4 Inhibitoren zeigten keinen stat. signifikanten Effekt auf den BMI, wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde jedoch eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren erreicht, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion (-0.2 (-0.3,-0,1) kg/m²; $p = 0.008$).

Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt, waren keine Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich.

Hypoglykämie

Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden.

Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion.

Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwer Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (alle behandelt mit Sulfonylharnstoffen). Keine schweren Hypoglykämien unter Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo).

Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf.

Andere Nebenwirkungen

DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit

	<p>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<0.001; N= 2 Studien / Alpha-Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien).</p> <p>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>Monami, 2013 [56]</p> <p>Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The aim of the present meta-analysis is the assessment of the overall efficacy and safety profile of these drugs, exploring potential differences across individual agents.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Patienten mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: SGLT-2 inhibitors</p> <p>Komparator: placebo or active drugs (oral hypoglycaemic agents and/or insulin) different from other SGLT-2 inhibitors</p> <p>Endpunkt: HbA1c Wert (nach 12, 24 und 52 Wochen), BMI, Fasting plasma glucose (FPG), Nebenwirkungen</p> <p>Beobachtungsdauer >12 Wochen</p> <p>Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien)</p> <p>Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche bis Mai 2013 (publiziert/nicht publiziert)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (3 unveröffentlichte und 22 veröffentlichte) (n=7524)</p> <hr/> <p>Ergebnisse</p> <p>HbA1c: SGLT-2 inhibitors Vs. Placebo (21 trials): Significant reduction of HbA1c at all the time points considered.</p> <p>HbA1c - Results of active comparator trials on 12- and 24-week: Differences in means in HbA1c between SGLT-2 inhibitors and active comparators at 12 and 24 weeks in trials included in the</p>

	<p>meta-analysis.</p> <table border="1" data-bbox="523 257 1358 497"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HbA1c (%)</th> <th colspan="3">Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus</th> </tr> <tr> <th>Glipizide</th> <th>Metformin</th> <th>Sitagliptin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N arms</td> <td>(1)</td> <td>(5)</td> <td>(2)</td> </tr> <tr> <td>12 weeks</td> <td>0.3 [0.2; 0.4]*</td> <td>0.0 [-0.1; -0.1]</td> <td>0.0 [-0.3; 0.3]</td> </tr> <tr> <td>24 weeks</td> <td>0.3 [0.2; 0.5]*</td> <td>0.1 [-0.1; 0.2]</td> <td>-0.2 [-0.4; -0.1]*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p < 0.05; **p < 0.001.</p> <p>Effects on Other Metabolic Parameters</p> <p>In placebo-controlled trials, SGLT-2 inhibitors determined a weight loss during the first 24 weeks, which was maintained up to 52 weeks. In the only available trial versus glipizide, dapagliflozin has a more favourable effect on BMI.</p> <p>Serious Adverse Events</p> <p>The overall incidence of serious adverse events was not significantly different with SGLT-2 inhibitors, both in placebo-controlled or active comparator-controlled trials</p>	HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus			Glipizide	Metformin	Sitagliptin	N arms	(1)	(5)	(2)	12 weeks	0.3 [0.2; 0.4]*	0.0 [-0.1; -0.1]	0.0 [-0.3; 0.3]	24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [-0.1; 0.2]	-0.2 [-0.4; -0.1]*
HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus																			
	Glipizide	Metformin	Sitagliptin																	
N arms	(1)	(5)	(2)																	
12 weeks	0.3 [0.2; 0.4]*	0.0 [-0.1; -0.1]	0.0 [-0.3; 0.3]																	
24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [-0.1; 0.2]	-0.2 [-0.4; -0.1]*																	
<p>Phung, 2010 [59]</p> <p>Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. DM Typ 2, bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde.</p> <p>Intervention: orale Antidiabetika</p> <p>Komparator: Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin</p> <p>Endpunkt: change in HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7%, change in weight, and incidence of hypoglycemia</p> <p>Beobachtungsdauer: 12 bis 52 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=11.198)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CrI: 0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazilidinedione (0.85; CrI: 0.66-1.08); AGIs (0.64; CrI: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; CrI: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; CrI: 0.65-1.30)] zeigen ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn vergli-</p>																			

	<p>chen wird gegen Placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Baseline HbA1c Wert < 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren. ○ <u>Baseline HbA1c Wert > 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. ○ <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren. ○ <u>Dauer > 24 Wochen:</u> Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. <p>Thiazilidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CrI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CrI: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17).</p> <p>GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert.</p> <p>Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CrI: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; CrI: 2.12-41.52). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.</p>
<p>Van Avendonk, 2009 [64]</p> <p>Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?</p>	<p>Fragestellung To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <p>Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinations-therapie</p> <p>Komparator: andere oralen Antidiabetika</p> <p>Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen</p> <p>Follow-Up: mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm.</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008</p>

	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 78 (n=k.A)</p> <p>Ergebnisdarstellung (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und /oder Sulfonylharnstoff zeigt einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und gleichzeitig geringerer Gewichtszunahme, Insulin Bedarf und Hypoglykämien wenn gegen Insulin Monotherapie verglichen wird. • Langwirksame Insulin Analoga in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika sind mit gleichwertiger glykämischer Kontrolle und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden, wenn verglichen wird mit NHP Insulin. • Es wurde eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksame Insuline (einmal täglich), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen unter Premix Insulin Therapie. • 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. <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
<p>Boussageon, 2012 [5]</p> <p>Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. DM Typ 2</p> <p>Intervention: Metformin</p> <p>Komparator: Diät allein, Plazebo, Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie</p> <p>Endpunkt: Prim.: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität; Sek.: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen</p> <p>Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=13.110)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo. • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin. • Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I² = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
<p>Deacon, 2012 [9]</p> <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>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>Methodik Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie</p> <p>Komparator Metformin</p> <p>Endpunkt: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen</p> <p>Studiendauer: 16-30 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 (n=k.A.)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren • In allen Studien zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich des HbA1c-Wertes. Diese Reduktion war stat. signifikant größer unter einer Therapie mit langwirksamen GLP-1 Agonisten, im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen (beide <0.001). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren. • 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 <0.001). • Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter

	<p>einer DPP4-Gabe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf.
	<p>Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden. • Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.
<p>Goossen, 2012 [31]</p> <p>Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung: A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2 diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: DPP-4 Inhibitoren</p> <p>Komparator: Placebo, Gliptin, anderes Antidiabetikum</p> <p>Endpunkt: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen)</p> <p>Studiendauer >18 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 67 (davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin) (<i>n=k.A.</i>)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum. • Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) -bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin. • Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, solange diese nicht mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Insulintherapie kombiniert wurden. Bei einer Kombination aus Sitagliptin oder Linagliptin mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn verglichen wird gegenüber Placebo (RR 1.86; 1.46-2.37). <p>Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).
<p>Hemmingsen, 2012 [32]</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To compare the benefits and harms of metformin and insulin</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	versus insulin alone as reported in randomised clinical trials of patients with type 2 diabetes.
	<p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: Metformin und Insulin</p> <p>Komparator: Insulin alleine (mit oder ohne Placebo)</p> <p>Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität</p> <p>Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=2.117)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität. Es zeigten sich stat. signifikant mehr schwere Hypoglykämien unter einer Metformin und Insulin Therapie, wenn verglichen wird gegen Insulin alleine (RR 2,83; 95%KI 1,17-6,86). Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (-0,60%, 95% KI: -0,89; -0,31, p<0,001), Gewichtszunahme (-1.27, 95% KI: -2,07; -0,47, p=0,002) und einer Insulin Dosisreduktion (MD -18,65 U/Tag, 95% KI: -22,70; -14.60, P<0,001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien. <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential. Hohe Heterogenität zwischen den Studien. Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten. Studien teilweise von kurzer Dauer. Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.
<p>Karagiannis, 2012 [54]</p> <p>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors compared with metformin as monotherapy, or with other commonly used hypoglycaemic drugs combined with metformin, in adults with type 2 diabetes mellitus.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Erwachsene Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: DPP-4 Inhibitoren</p> <p>Komparator: Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM</p> <p>Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes; Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruch-</p>

	<p>rate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernstesten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien,</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=7136)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes (WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie. • Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, -0.07 - 0.24) Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7%; jedoch in Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfonylharnstoffen (WMD: -1.92, -2.34; -1.49) als auch Pioglitazon (-2.96, -4.13; -1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18). • Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hypoglykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen. • Das Auftreten von ernstesten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon. • Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren. • Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oder Harnwegsinfektionen <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren. • Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien. • Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.
<p>Aroda, 2012 [2]</p> <p>Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review</p>	<p>Fragestellung This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies.</p> <p>Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/Komparator: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren</p> <p>Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p>Studiendauer ≥12 Wochen</p>

	<p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1990-2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 80 (n=k.A.)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% - 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% - 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben. • Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren). • Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatid (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatid (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin. • Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei >-2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren). <hr/> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien
<p>Zhang, 2014 [67]</p> <p>Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials.</p>	<p>Fragestellung</p> <p>In the present study, a meta-analysis of randomized clinical trials was conducted to evaluate the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas as monotherapy or as add-on therapy especially to metformin, in adult patients with T2DM.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/Komparator: DPP-4 inhibitors, sulfonylureas</p> <p>Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p>Studiendauer ≥18 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=10.982)</p> <hr/> <p>HbA1c change, 12 trials (n=6772)</p> <p>the mean changes from baseline in HbA1c were significantly smaller with DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas with a</p>

	<p>difference of mean changes in HbA1c (sulfonylureas–DPP-4 inhibitors) of 0.105 and 95% CI 0.103 to 0.107, $p < 0.0001$.</p> <p>When comparing the percentage of patients who achieved HbA1c < 7% (Figure 2B), sulfonylureas showed better chances of achieving HbA1c < 7% compared with DPP-4 inhibitors, MH-OR was 0.91 with 95% CI (0.84 to 0.99), $p = 0.03$.</p> <p>Body weight, 12 trials (n=9502)</p> <p>Compared with sulfonylureas, the mean decreases from baseline in body weight were significantly greater with DPP-4 inhibitors: (95% CI) changes (kg): -1.652; 95% CI -1.658 to -1.646, $p < 0.0001$.</p> <p>Hypoglycaemia, 12 trials (n=9975)</p> <p>MH-ORs (95% CI): 0.13 (0.11 to 0.16), $p < 0.0001$ favouring DPP-4-Inhibitors</p> <p>total adverse events, 12 trials (n=9840)</p> <p>MH-ORs (95% CI): 0.79 (0.72 to 0.87), $p < 0.0001$ favouring DPP-4-Inhibitors</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Because most of the studies used in our meta-analysis are short in duration and the longest duration is 2 years, therefore, we could not achieve a conclusion on long-term durability and safety (≥ 4 years) to see which one is more desirable. • Because the dosage of DPP-4 inhibitors is stable and does not need titration while the dosage of sulfonylureas is changeable and usually needs up-titration, it is difficult to say which dosage of sulfonylureas is comparative to the DPP-4 inhibitors and has less episode of hypoglycaemia than DPP-4 inhibitors.
<p>Zhang, 2014 [66]</p> <p>Combinational therapy with metformin and sodium-glucose co-transporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyse</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The present study systematically reviews this important aspect of T2DM management and überforms a meta-analysis of RCTs in order to assess various parameters of SGLT-2 inhibitor efficacy and safety when added to ongoing metformin therapy.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: SGLT-2 inhibitors in combination with metformin (hereinafter SGLT-2 inhibitor–MET)</p> <p>Komparator: placebo-controlled or metformin-only (hereinafter placebo-MET)</p> <p>Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p>Studiendauer ≥ 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche: 2000 bis Jan 2014</p>

	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=2847)				
	Ergebnisse: SGLT-2 inhibition combined with metformin vs Placebo				
	HbA1c				
	duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Hetero- genity (I ²)
	After 12-24 weeks	7 (n=1542)	-0.47 [-0.66, - 0.27]	<0.00001	85%
	After 1 year	3 (n=527)	-0.37 [-0.77, 0.03]	0.07	89%
	After 2 years	2 (n=280)	-0.41 [-1.09, 0.28]	0.28	80%
	Body weight				
	duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Hetero- genity (I ²)
	After 12-24 weeks	7 (n=1572)	-2.28 [-2.67, - 1.88]	<0.00001	35%
	After 1 year	3 (n=659)	-2.60 [-3.17, - 2.03]	<0.00001	0%
	After 2 years	2 (n=465)	-3.03 [-3.90, - 2.16]	<0.00001	0%
	Adverse event: The prevalence of 'at least one study-related AE' was 13% in the control group and 18% in the treated group				
	Anmerkungen/Fazit der Autoren				
	A few long- term trials can help in arriving conclusive evidence required to judge the potentials of this therapeutic intervention.				
CADTH, 2013 [7] Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update Siehe auch CADTH, 2014 [6]	<p>Fragestellung</p> <p>The objective of this study was to perform an update of CADTH's original systematic review, network meta-analysis, and cost-effectiveness analysis of third-line diabetes pharmacotherapy. The research questions that were addressed in the updated review were the same as in the original:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea? 2. What is the cost-effectiveness of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic 				

<p>Erratum Id 1464</p>	<p>control on metformin and a sulfonylurea?</p> <p>Update zu: "Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea"</p> <p>Methodik Population: patients inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy</p> <p>Intervention/ Komparator: Metformin and a sulfonylurea plus any one of the following: placebo/no treatment, GLP-1 analogue, DPP-4 inhibitor, meglitinide, TZD, alpha-glucosidase inhibitor, insulin (basal, bolus, biphasic). Agents within each drug class were included in the review only if they were approved for marketing in one or more of the following countries: Canada, the United States (US), or the European Union (EU).</p> <p>Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, body-weight, hypoglycemia, and serious adverse events</p> <p>Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: 2009- May 2012 (als Update zur Recherche 1980-2009)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 46 articles describing 40 RCT (n=k.A.)</p> <p>Evidence was available for the following 8 drug classes: alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (1 RCT), TZDs (10 RCTs), DPP-4 inhibitors (3 RCTs), GLP-1 analogues (7 RCTs), basal insulin (20 RCTs), bolus insulin (1 RCT), and biphasic insulin (12 RCTs).</p> <p>Network meta-analyses were conducted for change from baseline in A1C and change from baseline in body weight.</p> <p>Hb A1C; 24 RCTs (n = 8,517). With the exception of alpha-glucosidase inhibitors and meglitinides, all classes achieved statistically significant reductions in A1C (range -0.72% to -1.15%) relative to metformin and a sulfonylurea alone. The addition of a basal or biphasic insulin resulted in mean differences of -15% (95% credible interval [CrI], -1.49% to -0.83%) and -1.12% (95% CrI: -1.52% to -0.75%) respectively, and resulted in the most favourable rankings for reducing A1C.</p> <p><i>(Anmerkung FBMed: An dieser Stelle werden die korrigierten Ergebnisse dargestellt, siehe Erratum [6])</i> Estimates for basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, alpha-glucosidase inhibitors, GLP-1 analogues, and meglitinides were largely unchanged in the revised analysis of A1C, with the effect sizes shifting by no more than -0.07% from the original estimates. The result for biphasic insulin changed from -1.12% to -1.29% and the result for bolus insulin changed from -1.02% to -1.51%. The relatively large change in the bolus insulin estimate is not surprising as the 4T study was the only randomized controlled</p>
----------------------------	--

trial (RCT) that investigated this drug class.

body weight; 18 RCTs (n = 7,907).

When added to metformin and a sulfonylurea, basal insulin, biphasic insulin, a rapid-acting insulin analogue, or a thiazolidinedione was associated with a significantly greater increase in body weight than occurred with metformin and a sulfonylurea alone (range 1.9 kg to 5.0 kg). DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors were weight neutral; whereas, GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss (−1.6 kg, 95% CrI, −2.8 to −0.4). Meglitinides appeared to be trending toward an increase in body weight; however, the wide confidence intervals (CIs) indicate considerable uncertainty in the estimate of effect (2.6 kg [95% CrI, −0.7 to 6.0]).

Overall Hypoglycemia, 28 RCT (n= 8,553); An NMA was not performed for this outcome due to the large variation in the control group event rates of overall hypoglycemia

There was a degree of variability in the clinical definitions of this outcome across RCTs. The most common differences were the specific blood glucose threshold for hypoglycemia (range ≤ 3.0 mmol/L to ≤ 4.0 mmol/L), and whether or not patients were required to validate symptoms of hypoglycemia with self-monitoring of blood glucose.

The studies demonstrated that basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 analogues were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea.

Severe Hypoglycemia; 25 RCTs (n=15,111)

Severe hypoglycemia was typically defined as an event requiring third-party assistance.

Events of severe hypoglycemia were relatively rare for all drug classes including the insulins, limiting the ability to conduct comparisons across drug classes. Six RCTs compared treatment strategies involving the use of biphasic or basal insulin. The largest was a three-arm trial that randomized patients to treatment with biphasic insulin (BiAsp30), basal insulin (determir), or bolus insulin (aspart), each in addition to continued metformin and sulfonylurea. This RCT reported a statistically significant increase in risk of severe hypoglycemia with bolus insulin versus basal insulin (OR [95% CI], 4.14 (1.36 to 12.59)) and a trend toward more events with biphasic versus basal insulin (OR [95% CI], 2.82 [0.89 to 9.00]).

Long-term complications of diabetes:

There were no RCTs designed to assess differences in long-term diabetes-related complications.

	<p>Anmerkung FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der vorliegende Bericht beinhaltet auch eine Untersuchung der cost-effectiveness. Diese wird hier nicht dargestellt. • An error was identified in the CADTH report <i>Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes —Update</i> published in July 2013. A data entry error occurred in the conduct of CADTH's network meta-analyses for glycated hemoglobin (A1C) for third-line pharmacotherapy. Specifically, the effect size for basal insulin against biphasic insulin from the 4T trial (Holman et al, 2007)² was incorrectly entered as -0.5%, when it should have been entered as 0.5%. This document provides a summary of the corrected results for the network meta-analyses. The correction of this error did not alter the overall conclusions regarding the comparative efficacy of the third-line drugs studied with respect to A1C.
<p>Clar, 2012 [8]</p> <p>Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the clinical effectiveness and safety of the SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Erwachsene mit DM2 (bisher unzureichend eingestellt)</p> <p>Intervention: Any use of SGLT2 inhibitors (dapagliflozin and canagliflozin) in dual or triple therapy, in addition to other interventions including, but not restricted to: metformin, sulphonylureas, insulin and gliptins,</p> <p>Komparator: placebo or another active antidiabetic medication in combination with the same antidiabetic co-medication as in the SGLT2 inhibitor group</p> <p>Endpunkt: HbA1C, Change in weight, BMI, change in QoL</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juli 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=3849) 7 trials (n= 3398) Dapagliflozin, 6 vs Placebo and 1 vs Glipizide 1 trial Canagliflozin (n= 451)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>HbA1C</p> <p>Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398)</p> <p>Dapagliflozin at a dose of 10 mg/day significantly reduced HbA1c by (WMD) -0.54% (95% CI -0.67% to -0.40%, p<0.00001) after 12–26 weeks of treatment compared to placebo. There was significant heterogeneity.</p>

	<p>Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451)</p> <p>There was no difference in HbA1c reduction between dapagliflozin and glipizide, both reducing HbA1c by -0.52% (95% CI -0.60% to -0.44%). Background antidiabetic therapy: metformin (≥ 1500 mg/day)</p> <p>Weight</p> <p>Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398)</p> <p>Dapagliflozin was associated with a significant reduction in weight. Compared to placebo, weight was reduced by -1.81 kg (WMD, 95% CI -2.04 to -1.57, $p < 0.00001$, no significant heterogeneity) after up to 26 weeks of treatment.</p> <p>Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451)</p> <p>Weight decreased by -3.22 kg (95% CI -3.56 to -2.87) in the dapagliflozin arm after 52 weeks of treatment and increased by $+1.44$ kg (95% CI $+1.09$ to $+1.78$) in the glipizide arm ($p < 0.0001$ between groups).</p> <hr/> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>There are no long-term data on SGLT2 side effects, both in terms of rare complications yet to be identified, but also on the long-term effects of significant glycosuria on the urinary tract.</p> <p>The SGLT2 inhibitors are effective in lowering raised blood glucose, and as far as can be assessed from short term results, appear safe.</p> <hr/> <p>Hinweise durch FB Med</p> <p>In D zugelassen: Dapagliflozin</p>
<p>Du, 2013 [10]</p> <p>Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The present meta-analysis aimed to compare the therapeutic efficacy of sitagliptin and metformin in the treatment of T2DM.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM typ 2 (regardless of gender, age, course of disease, body shape, and race)</p> <p>Intervention/Komparator: Sitagliptin vs Metformin</p> <p>Endpunkt: HbA1c, Fasting blood glucose, BMI, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR); and homeostasis model assessment-b (HOMA-b)</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis April 2013</p>

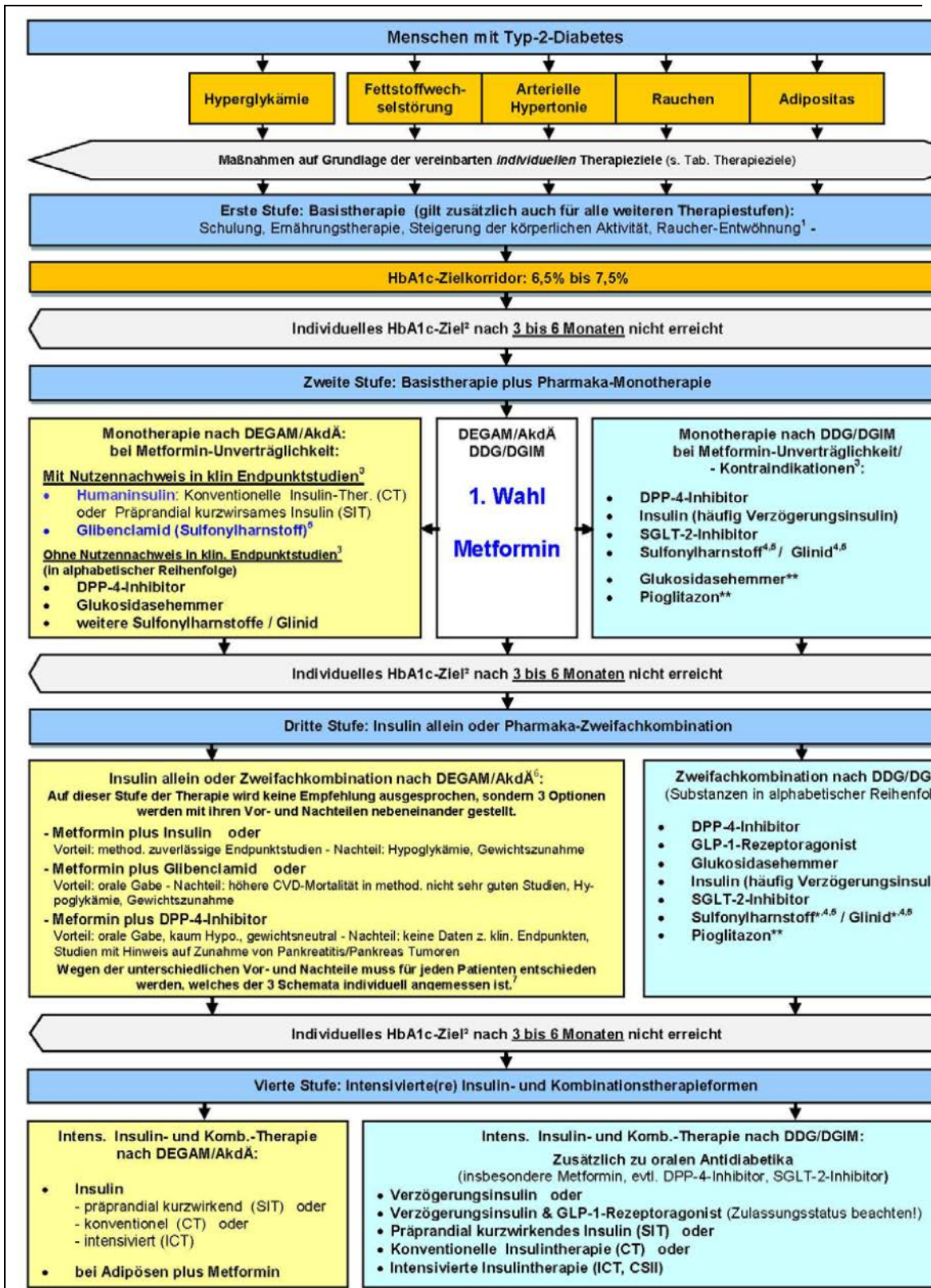
	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1881)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>HbA1c (7 trials n=1881)</p> <p>no significant difference in the influence of the two drugs on the HbA1c of the T2DM patients (P=0.148, SMD=0.13, 95% CI -0.05, 0.30). Heterogeneity was noted among studies.</p> <p>Fasting plasma glucose (7 trials n=1881)</p> <p>There was a significant difference in the influence on fasting plasma glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.000, SMD=0.23, 95% CI=0.14, 0.32).</p> <p>Postprandial plasma glucose level (4 trials n=575)</p> <p>Significant difference in the influence on the postprandial blood glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.011, SMD=0.21, 95% CI=0.05, 0.38).</p> <p>BMI (3 trials n= 243)</p> <p>No significant difference existed in the influence on BMI between metformin and sitagliptin (P=0.063, SMD=0.26, 95% CI= -0.01, 0.54).</p> <p>HOMA-IR (3 trials n=1403)</p> <p>HOMA-IR (HOMA-IR = fasting blood glucose [mmol/L] x fasting blood insulin [mIU/L]/22.5) is used to evaluate insulin sensitivity. A significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA-IR (P=0.003, SMD=0.16, 95% CI=0.06, 0.27). Thus, sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.</p> <p>HOMA-β (4 trials n=1442)</p> <p>HOMA- β (HOMA- β =20 x fasting blood insulin [mIU/L]/[fasting blood glucose (mmol/L)-3.5] %) was used to evaluate the function of islet β cells. No significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA- β (P=0.285, SMD=-0.05, 95% CI=-0.15, 0.04)</p> <hr/> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our findings reveal that both drugs have comparable abilities in reducing HbA1c, decreasing body weight, and improving the function of b cells, but sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.</p>
Wu, 2013 [65]	Fragestellung

Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	This meta-analysis was performed to provide an update on the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.
	<p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/ Komparator: a) DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy b) DPP-4 inhibitor monotherapy vs metformin monotherapy</p> <p>Endpunkt: HbA1C, FPG Weight, adverse cardiovascular events</p> <p>Studiendauer: >12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Dez. 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=7778)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <p><u>DPP-4 inhibitor as monotherapy vs metformin</u></p> <p>HbA1C: lower reduction in HbA1c level [MD=0.28, 95% CI (0.17, 0.40), p<0.00001]]</p> <p>FPG: lower reduction in FPG level [MD=0.81, 95% CI (0.60, 1.02), p<0.00001]</p> <p>Weight: lower weight loss [MD=1.51, 95% CI (0.89, 2.13), <0.00001]</p> <p>adverse CV events: lower risk of adverse CV events (include death from CV causes, non-fatal myocardial infarction or acute coronary syndrome, stroke, heart failure and arrhythmias) [RR=0.36, 95% CI (0.15, 0.85)]</p> <p>Hypoglycaemia: lower risk of hypoglycaemia [RR=0.44, 95% CI (0.27, 0.72), p=0.001] and lower risk of gastrointestinal AEs [RR=0.63, 95% CI (0.55,0.70), p<0.00001]</p> <p><u>DPP-4 inhibitors plus metformin vs. metformin monotherapy</u></p> <p>HbA1c: higher reduction in HbA1c level [MD=-0.49, 95% CI (-0.57, -0.40), p<0.00001]</p> <p>FPG: higher reduction in FPG level [MD=-0.80, 95% CI (-0.87, -0.74), p<0.00001]</p>

	<p>Weight: lower weight loss [MD=0.44, 95% CI (0.22, 0.67), p=0.0001]</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • This meta-analysis compared DPP-4 inhibitors monotherapy with metformin monotherapy in T2DM, and the results showed that metformin monotherapy produced slightly, but significantly greater reduction in HbA1c, FPG and body weight than DPP-4 inhibitors monotherapy. However, DPP-4 inhibitors monotherapy showed lower risk of adverse CV events, hypoglycaemia and gastrointestinal AEs compared with metformin monotherapy.
<p>Zhuang, 2013 [68]</p> <p>A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This study estimated the effect and security of the two basal long-acting insulin analogs for T2DM by using meta-analysis.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/ Komparator: insulin glargine and insulin detemir</p> <p>Endpunkt: HbA1C, FBG</p> <p>Studiendauer: >24 Wochen</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1.668)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>Variety of HbA1c (3 trials)</p> <p>OR and 95%CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowering diabetic glycosylated hemoglobin were 0.03 and [-0.08, 0.15], separately. Difference was not statistically significant (p = 0.57).</p> <p>Variety of Fasting Plasma Glucose (FPG) (3 trials)</p> <p>The results combined for meta-analysis demonstrated OR and 95% CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowering diabetic fasting plasma glucose were 0.18 and [-0.10, 0.47], separately. There was no significant statistical difference (p = 0.21).</p> <hr/> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Both insulin glargine and insulin detemir can effectively control T2DM patient's blood glucose. Their effectiveness and security are similar.</p>

Leitlinien

<p>Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes [58]</p> <p>Langfassung Version 3 (Stand April. 2014)</p>	<p>Herausgeber der NVL „THERAPIE DES TYP-2-DIABETES“: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft , Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) , Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) , Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG) , Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD)</p> <p>Diese Leitlinie ... ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.</p>																				
	<p>Methodik</p> <p>(Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Leitlinien, Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT</p> <p>Suchzeitraum: inkl. 2012</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 (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/).“</p>																				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Empfehlungsgrad</th> <th style="width: 25%;">Beschreibung</th> <th style="width: 30%;">Formulierung</th> <th style="width: 30%;">Symbol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">A</td> <td rowspan="2">Starke Empfehlung</td> <td>„soll“</td> <td>↑↑</td> </tr> <tr> <td>„soll nicht“</td> <td>↓↓</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B</td> <td rowspan="2">Empfehlung</td> <td>„sollte“</td> <td>↑</td> </tr> <tr> <td>„sollte nicht“</td> <td>↓</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Offen</td> <td>„kann“</td> <td>↔</td> </tr> </tbody> </table>	Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol	A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑	„soll nicht“	↓↓	B	Empfehlung	„sollte“	↑	„sollte nicht“	↓	0	Offen	„kann“	↔
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol																		
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑																		
		„soll nicht“	↓↓																		
B	Empfehlung	„sollte“	↑																		
		„sollte nicht“	↓																		
0	Offen	„kann“	↔																		
	<p>Empfehlungen - Pharmakotherapie</p> <p>Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) bzw. von DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) gefolgt werden.</p> <p>↑ (starker Konsens)</p>																				



(Hinweis: Weitere Details bzw. Ausführungen zum Algorithmus finden sich in der LL)

Fortsetzung NVL

Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klini-

scher Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert.

Orale Antidiabetika

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 Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM).

Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten.

- Sulfonylharnstoffe (SH)

Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden.... Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.

Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte

- Alpha-Glukosidasehemmer

Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmagluko-

se-senkende Wirkung.

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

Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko.

- SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Auf Grund dieses Wirkmechanismus kommt es neben der Blutglukosesenkung (Senkung des HbA1c im Vergleich mit Placebo um 0,54 bis 0,68 %) zu einem Gewichtsverlust (im Mittel um 2 bis 3 kg) sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch).

Die antihyperglykämische Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion (eGFR). Bei Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) wird der Einsatz von Dapagliflozin wegen

nachlassender Effektivität nicht mehr empfohlen. Die Gabe von Dapagliflozin wird bei mit Schleifendiuretika therapierten Patienten nicht empfohlen, um eine Volumendepletion zu vermeiden.

Insbesondere danach sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika können die Patienten durch Flüssigkeitsverlust und Kreatininanstieg (bei über 65-Jährigen in 2,5 % vs. 1,1 % unter Placebo) bedroht werden.

Glinide

Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmitteln. 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 Vergleichsmitteln) empfohlen werden.

- Glitazone (Thiazolidendione)

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.

Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c. In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmitteln) zu empfehlen.

Insulintherapie: Indikation und Schemata

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechseldekompensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsg
Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	↔
Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	↑

Insulintherapieschemata

Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl:

- BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;
- CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- SIT: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten.

Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen.

Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.

Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen) Antidiabetika

	<p>Wenn die Möglichkeiten der Basistherapie (körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, Gewichtsabnahme, Stressbewältigung) für das Individuum ausgeschöpft sind, ist bei entsprechender Verträglichkeit und unter Berücksichtigung der Kontraindikation die Behandlung mit Metformin effektiv und effizient. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung ist häufig zur Erreichung des individuellen Therapieziels und zur Minimierung schwerer Nebenwirkungen eine Kombination mit oralen Antidiabetika oder der Injektion plasmaglukosesenkender Pharmaka notwendig. Im Verlauf der Erkrankung benötigen viele Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Erreichung ihres Therapieziels Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen plasmaglukosesenkenden Prinzipien. Die Wahl der Therapiekombinationen oder der verschiedenen Insulintherapiemöglichkeiten ist nicht mit klinischen Endpunkten belegt. Daher richtet sich die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht, und der Heterogenität der Erkrankung. Jede Therapieform ist häufig zeitlich begrenzt und bedarf einer Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der Erkrankung und sollte stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen.</p> <p><u>Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u></p> <p>GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga) Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des HbA1c ist für die GLP-1- Rezeptoragonisten (Exenatide, Exenatide LAR, Liraglutid und Lixisenatide) in klinischen Studien gezeigt worden. GLP-1-Rezeptoragonisten besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.</p>						
<p>AkdÄ, 2009 [3]</p> <p>Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes Mellitus</p>	<p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</p> <p>Methodik: Angaben finden sich im kurzgefassten „Leitlinien-Report zur Methodik“</p> <p>Grundlage der Leitlinie: k.A.</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>LoE: k.A.</p> <p>GoR</p> <table border="1" data-bbox="576 1798 1396 2078"> <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> <tr> <td>↑</td> <td>Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage</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.	↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage
Kategorien zur Evidenz							
↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.						
↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage						

	belegt.
↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.
↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.
<p>Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten:</p> <p>Bei ausreichender HbA1c-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie bevorzugt werden. Bei der Insulintherapie gibt es keine Daten, die die Überlegenheit einer bestimmten Insulintherapieform belegen. Sie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.</p> <p><u>Metformin</u> ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit die Pharmakotherapie der ersten Wahl. Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechselparameter Nüchternblutzucker und HbA1c bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt. (↑↑)</p> <p>Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen.</p> <p><u>Sulfonylharnstoffe (SH)</u>: Die dosisabhängige Senkung der Blutglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. (↑↑) Die Wirksamkeit einer SH-Therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte nachgewiesen werden. (↑)</p> <p>Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden.</p> <p><u>Glinide</u> senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie den HbA1c-Wert. Die HbA1c-Senkung von Repaglinid entspricht derjenigen durch Glibenclamid, Gliclazid und Glibornurid. (↑↑) 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. (↑↑) 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. (↑↑) 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>SIGN, 2010 [61]</p> <p>Management of diabetes - A national clinical guideline</p>	<p>SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>Fragestellung</p> <p>This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)</p> <p>LEVELS OF EVIDENCE</p> <table border="1" data-bbox="566 1361 1401 1944"> <tr> <td>1⁺⁺</td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1⁺</td> <td>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1⁻</td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>2⁺⁺</td> <td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2⁺</td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2⁻</td> <td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion</td> </tr> </table> <p>GRADES OF RECOMMENDATION</p>	1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series	4	Expert opinion
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																
2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series																
4	Expert opinion																

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺
Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes	
<u>Metformin:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A) 	
<u>Sulfonylharnstoffe:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonylharnstoffe sollten bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A). 	
<u>(Thiazolidinedione: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))</u>	
<u>DPP-4 Inhibitoren:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A) 	
<u>Alpha-glukosidase Inhibitoren:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B). 	
<u>Meglitinide: Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.</u>	
<u>Glucagon Like Peptide (GLP)-1:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) die bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden normalerweise als Drittlinientherapie gegeben, bei Patienten bei denen eine Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfeh- 	

	<p>lungsgrad A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI \geq 30 kg/m²) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). <p><u>Insulin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A). • Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A). • Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).
<p>NICE, 2009 [57]</p> <p>Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes NICE clinical guideline 87</p> <p>Issued: May 2009 last modified: July 2014</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>Teilweise wurden die Empfehlungen in der „clinical guideline Type 2 diabetes newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes“ aktualisiert. (The guideline gives details of the methods and the evidence used to develop the recommendations.)</p> <p>Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:</p> <p>Metformin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Start metformin treatment in a person who is overweight or obese (tailoring the assessment of body-weight-associated risk according to ethnic group) and whose blood glucose is inadequately controlled by lifestyle interventions (nutrition and exercise) alone. • Consider metformin as an option for first-line glucose-lowering therapy for a person who is not overweight. • Continue with metformin if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication (usually a sulfonylurea) is added. • Step up metformin therapy gradually over weeks to minimise risk of gastrointestinal (GI) side effects. Con-

sider a trial of extended-absorption metformin tablets where GI tolerability prevents continuation of metformin therapy.

- The benefits of metformin therapy should be discussed with a person with mild to moderate liver dysfunction or cardiac impairment so that: - due consideration can be given to the cardiovascular-protective effects of the drug; - an informed decision can be made on whether to continue or stop the metformin.

Insulin secretagogues

- Consider a sulfonylurea as an option for first-line glucose-lowering therapy if:
 - the person is not overweight
 - the person does not tolerate metformin (or it is contraindicated)
 - **or** a rapid response to therapy is required because of hyperglycaemic symptoms.
- Add a sulfonylurea as second-line therapy when blood glucose control remains or becomes inadequate with metformin.
- Continue with a sulfonylurea if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication is added.
- Prescribe a sulfonylurea with a low acquisition cost (but not glibenclamide) when an insulin secretagogue is indicated.
- When drug concordance is a problem, offer a once-daily, long-acting sulfonylurea.
- Educate a person being treated with an insulin secretagogue, particularly if renally impaired, about the risk of hypoglycaemia.

Rapid-acting insulin secretagogues

- Consider offering a rapid-acting insulin secretagogue to a person with an erratic lifestyle.

Acarbose

- Consider acarbose for a person unable to use other oral glucose-lowering medications.

DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin)

Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) instead of a sulfonylurea as second-line therapy to first-line metformin when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c \geq 6.5%, or other higher level agreed with the individual) if:

- the person is at significant risk of hypoglycaemia or its consequences (for example, older people and people

	<p>in certain jobs [for example, those working at heights or with heavy machinery] or people in certain social circumstances [for example, those living alone],</p> <ul style="list-style-type: none"> • or the person does not tolerate a sulfonylurea or a sulfonylurea is contraindicated. <p>Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) as second-line therapy to first-line sulfonylurea monotherapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c \geq 6.5%, or other higher level agreed with the individual) if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the person does not tolerate metformin, or metformin is contraindicated. <p>Consider adding sitagliptin as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c \geq 7.5% or other higher level agreed with the individual) and insulin is unacceptable or inappropriate.</p> <p>Only continue DPP-4 inhibitor therapy (sitagliptin, vildagliptin) if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 0.5 percentage points in HbA1c in 6 months).</p> <p>Discuss the potential benefits and risks of treatment with a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) with the person to enable them to make an informed decision.</p> <p>GLP-1 mimetic (exenatide)</p> <p>Consider adding a GLP-1 mimetic (exenatide) as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c \geq 7.5%, or other higher level agreed with the individual), and the person has:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a body mass index (BMI) \geq 35.0 kg/m² in those of European descent (with appropriate adjustment for other ethnic groups) and specific psychological • or medical problems associated with high body weight, or a BMI $<$ 35.0 kg/m², and therapy with insulin would have significant occupational implications or weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities. <p>Only continue GLP-1 mimetic (exenatide) therapy if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 1.0 percentage point in HbA1c and a weight loss of at least 3% of initial body weight at 6 months).</p> <p>Glucose control: insulin therapy Oral agent combination therapy with insulin</p>
--	---

	<p>When starting basal insulin therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • continue with metformin and the sulfonylurea (and acarbose, if used) • review the use of the sulfonylurea if hypoglycaemia occurs. <p>When starting pre-mixed insulin therapy (or mealtime plus basal insulin regimens):</p> <ul style="list-style-type: none"> • continue with metformin • continue the sulfonylurea initially, but review and discontinue if hypoglycaemia occurs. <p>Insulin therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discuss the benefits and risks of insulin therapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate ($\text{HbA1c} \geq 7.5\%$ or other higher level agreed with the individual) with other measures. Start insulin therapy if the person agrees. • For a person on dual therapy who is markedly hyperglycaemic, consider starting insulin therapy in preference to adding other drugs to control blood glucose unless there is strong justification not to. • When starting insulin therapy, use a structured programme employing active insulin dose titration <p>Initiate insulin therapy from a choice of a number of insulin types and regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begin with human NPH insulin injected at bed-time or twice daily according to need. <ul style="list-style-type: none"> • Consider, as an alternative, using a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) if: <ul style="list-style-type: none"> • the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) would reduce the frequency of injections from twice to once daily, • or the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes, • or the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral glucose-lowering drugs, • or the person cannot use the device to inject NPH insulin. • Consider twice-daily pre-mixed (biphasic) human insulin (particularly if $\text{HbA1c} \geq 9.0\%$). A once-daily regimen may be an option. • Consider pre-mixed preparations that include short-
--	---

	<p>acting insulin analogues, rather than pre-mixed preparations that include short-acting human insulin preparations, if a person prefers injecting insulin immediately before a meal, or hypoglycaemia is a problem, or blood glucose levels rise markedly after meals.</p> <ul style="list-style-type: none"> Consider switching to a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) from NPH insulin in people: who do not reach their target HbA1c because of significant hypoglycaemia, or who experience significant hypoglycaemia on NPH insulin irrespective of the level of HbA1c reached, or who cannot use the device needed to inject NPH insulin but who could administer their own insulin safely and accurately if a switch to a long-acting insulin analogue were made, or who need help from a carer or healthcare professional to administer insulin injections and for whom switching to a long-acting insulin analogue would reduce the number of daily injections.
--	--

<p>American Diabetes Association, 2014 [1]</p> <p>Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014</p>	<p>Fragestellung</p> <p>These standards of care are intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care.</p> <p>Methodik (Hinweise zur Methodik finden sich in einem gesonderten Dokument online)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche Suchzeitraum bis 2013 (Update einer älteren Version)</p> <p>GoR: ohne Gewichtung</p> <p>LoE</p> <table border="1" data-bbox="576 1518 1396 2069"> <thead> <tr> <th colspan="2">ADA evidence grading system for clinical practice recommendations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="576 1547 651 2069">A</td> <td data-bbox="651 1547 1396 2069"> <p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence from a well-conducted multicenter trial Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis <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"> Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis </td> </tr> <tr> <td data-bbox="576 2011 651 2069">B</td> <td data-bbox="651 2011 1396 2069"> <p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence from a well-conducted prospective cohort </td> </tr> </tbody> </table>	ADA evidence grading system for clinical practice recommendations		A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence from a well-conducted multicenter trial Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis <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"> Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis 	B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence from a well-conducted prospective cohort
ADA evidence grading system for clinical practice recommendations							
A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence from a well-conducted multicenter trial Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis <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"> Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis 						
B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence from a well-conducted prospective cohort 						

	<ul style="list-style-type: none"> study or registry Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies <ul style="list-style-type: none"> Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience
<p>Pharmacological Therapy for Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacological agent for type 2 diabetes. (A) In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E) If noninsulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, or insulin. (A) A patient-centered approach should be used to guide choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, effects on weight, comorbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. (E) Due to the progressive nature of type 2 diabetes, insulin therapy is eventually indicated for many patients with type 2 diabetes. (B) <p>The position statement reaffirms metformin as the preferred initial agent, barring contraindication or intolerance, either in addition to lifestyle counseling and support for weight loss and exercise, or when lifestyle efforts alone have not achieved or maintained glycemic goals. Metformin has a long-standing evidence base for efficacy and safety, is inexpensive, and may reduce risk of cardiovascular events. When metformin fails to achieve or maintain glycemic goals, another agent should be added. Although there are numerous trials comparing dual therapy to</p>	

	<p>metformin alone, few directly compare drugs as add-on therapy.</p> <p>Many patients with type 2 diabetes eventually require and benefit from insulin therapy. The progressive nature of type 2 diabetes and its therapies should be regularly and objectively explained to patients.</p>
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 30.08.2014**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
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
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
4	#1 or #2 or #3
5	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
6	metformin: ti,ab,kw
7	#5 or #6
8	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
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
10	(gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw
11	#8 or #9 or #10
12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
13	sulfonylurea:ti,ab,kw
14	#12 or #13
15	MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees
16	insulin*:ti,ab,kw or hyperglycemia:ti,ab,kw or hyperglycemic:ti,ab,kw
17	#15 or #16
18	sglt*2:ti,ab,kw or "sglt2":ti,ab,kw or ("sodium glucose cotransporter2" :ti,ab,kw) or "sodium glucose co*transporter*2":ti,ab,kw
19	#7 or #11 or #14 or #17 or #18
20	#4 and #19
21	#4 and #19 from 2009 to 2014

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 30.08.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
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]))
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms] OR Metformin[Title/Abstract])
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms] OR alpha-Glucosidases[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms] OR Sulfonylurea*[Title/Abstract])
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract] OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract])
11	(#10) OR #9
12	("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]
13	("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]

14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
18	(#17) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
19	(#17) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR data-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])))))
20	(#18) OR #19
21	(#20) AND ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/30"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.08.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
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]))
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract] OR DPP*4[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract] OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]
13	("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
24	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
25	(#24) AND ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/30"[PDAT])

Literatur:

Reference List

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014; 7 (Suppl 1): 14-80. http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full.pdf+html, Zugriff am 02.09.2014.
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 (AKDÄ). Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Therapieempfehlungen). Berlin (Ger): AKDÄ 2009; Arzneiverordnung in der Praxis Band 36, Sonderheft 1. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB>, Zugriff am 23.09.2014.
4. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Nicholson WK, Block L, Odelola O, Dalal DS, Ogbeche GE, Chandrasekhar A, Hutfless S, Bass EB, Segal JB. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update [Internet]. Rockville,MD (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; AHRQ Comparative Effectiveness Reviews (Report No.: 11-EHC038-EF).
5. 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.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes erratum. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2014; (3): <http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes%20Update%20-%20Erratum%20-%20Third-line.pdf>, Zugriff am 22.09.2014.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes - Update. Ottawa (CAN): The Agency 2013; 3 (1b): (CADTH optimal use report). http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes%20Update_Third-line_e.pdf, Zugriff am 23.09.2014.
8. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 2 (5): e001007.
9. 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; 14 (8): 762-7.
10. Du Q, Wu B, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Liang YY. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (11): 1487-94.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen

des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV). Berlin (Ger): G-BA 2005; <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-7/2005-08-15-RSAV12.pdf>, Zugriff am 22.09.2014.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): G-BA 2008; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/736/>, Zugriff am 22.09.2014.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2008; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/654/>, Zugriff am 22.09.2014.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Berlin (Ger):G-BA 2008; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-588/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_TrG.pdf, Zugriff am 22.09.2014.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2008; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf, Zugriff am 22.09.2014.
16. 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): G-BA 2010; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 22.09.2014.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 22.09.2014.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf, Zugriff am 22.09.2014.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf, Zugriff am 22.09.2014.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -

Linagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2012; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf. Zugriff am 22.09.2014.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin (Absatz 5b, erneute Nutzenbewertung). Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1713/>, Zugriff am 22.09.2014.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827/>, Zugriff am 22.09.2014.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822/>, Zugriff am 22.09.2014.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin/Metformin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1826/>, Zugriff am 22.09.2014.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/beschluesse>, Zugriff am 22.09.2014.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-Sitagliptin/ Metformin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823/>, Zugriff am 22.09.2014.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1824/>, Zugriff am 22.09.2014.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Saxagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825/>, Zugriff am 22.09.2014.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/ Metformin.

Berlin (Ger):G-BA 2013; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1705/>, Zugriff am 22.09.2014.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin/ Metformin vom 07.08.2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097.pdf, Zugriff am 01.09.2014.
31. Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (12): 1061-72.
32. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012; (334): e1771.
33. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 4
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04 Vers. 1.0. Köln (Ger): IQWiG 2005; https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf, Zugriff am 01.09.2014.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23 Vers.1.0. Köln (Ger): IQWiG 2007; https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf, Zugriff am 22.09.2014.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-05A Vers. 1.0. Köln (Ger): IQWiG 2008; https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 01.09.2014.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht A05-05C Vers.1.0. Köln (Ger): IQWiG 2009; <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a05-05c-glinide-zur-behandlung-des-diabetes-mellitus-typ-2.1187.html>, Zugriff am 01.09.2014.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-03 Vers.1.1. Köln (Ger): IQWiG 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, Zugriff am 22.09.2014.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A11-19 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2011; (IQWiG-Berichte - Nr. 111).https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF, Zugriff am 01.09.2014.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Rapid Report A05-07. Köln (Ger): IQWiG 2011; https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf, Zugriff am 01.09.2014.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (A12-11 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2012; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12_11_linagliptin_erneute_nutzenbewertung_gemass_35a_absatz_5b_sgb_v_dossierbewertung.2694.html, Zugriff am 01.09.2014.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-18 Dapagliflozin (A13-18). Köln (Ger): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_18_addendum_zum_auftrag_a12_18_dapagliflozin.3660.html, Zugriff am 01.09.2014.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A13-16 Vildagliptin (A13-30). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 188).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_30_addendum_zum_auftrag_a13_16_vildagliptin.3743.html, Zugriff am 01.09.2014.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A13-17 Vildagliptin/Metformin (A13-31). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 189).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_31_addendum_zum_auftrag_a13_17_vildagliptin/metformin.3744.html, Zugriff am 01.09.2014.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-18 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html, Zugriff am 01.09.2014.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-01 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 174).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_01_saxagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3644.html, Zugriff am 01.09.2014.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 152).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12_16_saxagliptin/metformin_wirkstoffkombination_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3049.html, Zugriff am 01.09.2014.

48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-12 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 167).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_12_saxagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung_3651.html, Zugriff am 01.09.2014.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-02 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 175).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_02_sitagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung_3649.html, Zugriff am 01.09.2014.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-03 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 176).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_03_sitagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung_3650.html, Zugriff am 01.09.2014.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 178):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_16_vildagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung_3638.html, Zugriff am 14.01.2014.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-17 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 179).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_17_vildagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung_3639.html, Zugriff am 01.09.2014.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014; (IQWiG-Berichte Nr. 220): https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 01.09.2014.
54. 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.
55. 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.
56. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (5): 457-66.

57. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes (CG 87, Issued: May 2009 last modified: July 2014). London (UK): NICE 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/resources/guidance-type-2-diabetes-pdf>, Zugriff am 02.09.2014.
58. Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Langfassung, Version 3.0 Stand: 04/2014 (NVL-001g). Berlin (Ger): AWMF 2014; http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf&lnkname=nvl_dm2_therapie_lang, Zugriff am 01.09.2014.
59. 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.
60. 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.
61. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline; No.116. Edinburgh (UK): SIGN 2010; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>, Zugriff am 02.09.2014.
62. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (CD006423).
63. Swinnen SG, Simon Airin CR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (CD006383).
64. van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obesity and Metabolism* 2009; 11 (5): 415-32.
65. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (1): 30-7.
66. Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; epub.
67. Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonyleureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30 (3): 241-56.
68. Zhuang YG, Peng H, Huang F. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (19): 2566-70.