

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Ergebnisse

Monotherapie

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

Zweifachtherapie

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

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

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

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

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

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

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

Dreifachtherapie

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.