

IQWiG-Berichte – Nr. 111

**Linagliptin –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A11-19
Version: 1.0
Stand: 28.12.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.10.2011

Interne Auftragsnummer:

A11-19

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

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

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Regine Potthast
- Thomas Kaiser
- Stefan Lhachimi
- Wiebke Sieben
- Siw Waffenschmidt
- Min Zhou

Schlagwörter: Linagliptin; Diabetes mellitus, nichtinsulinpflichtiger; Nutzenbewertung

Keywords: linagliptin; diabetes mellitus, type 2; benefit assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	7
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	8
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	8
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	12
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	12
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	12
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	13
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	13
2.7.2.3.2 Studienpool	14
2.7.2.4 Ergebnisse.....	14
2.7.2.5 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	14
2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	14
2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	15
2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	15
2.7.2.6.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	15

2.7.2.6.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	16
2.7.2.6.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	16
3	Kosten der Therapie	17
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	17
3.1.1	Allgemeine Bemerkungen.....	17
3.1.2	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.1.3	Therapeutischer Bedarf	17
3.1.4	Prävalenz und Inzidenz.....	17
3.1.5	Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	20
3.2.1	Behandlungsdauer	20
3.2.2	Verbrauch	21
3.2.3	Kosten.....	21
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	22
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6	Versorgungsanteile	22
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	22
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	24
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	24
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	24
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	25
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	25
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	25
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
6	Literatur	29
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (medizinisch-fachliche/-r Berater/-in sowie Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen).....		31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Zulassungsvoraussetzungen von Linagliptin als Mono- und Kombinationstherapie	5
Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie seitens des G-BA und des pU	5
Tabelle 3: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie seitens des G-BA und des pU	8
Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapien des GBA und des pU im Vergleich	18
Tabelle 5: Größe der Zielpopulation der Monotherapie nach Therapieoptionen	19
Tabelle 6: Größe der Zielpopulation der Zweifachtherapie nach Therapieoptionen	19
Tabelle 7: Größe der Zielpopulation der Dreifachtherapie nach Therapieoptionen	20
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	25
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
KI _o	Obere Grenze des Konfidenzintervalls
OAD	Orale Antidiabetika
OR	Odds Ratio
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RIS	Research Information System
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 05.10.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 05.10.2011 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

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

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt:

- Kapitel 2 beinhaltet die eigentliche Nutzenbewertung. In Abschnitt 2.1 werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dargestellt. Die Abschnitte 2.2 bis 2.6 erläutern das Ergebnis der Nutzenbewertung im Detail. Dabei wird jeweils angegeben, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sowie zu Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem

Zusatznutzen) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 2.7 des vorliegenden Dokuments.

- Kapitel 3 befasst sich mit den Kosten der Therapie. Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen), und Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) des Dossiers des pU, finden sich in Abschnitt 3.1 und 3.2 des vorliegenden Dokuments. Abschnitt 3.3 enthält eine Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung.
- Kapitel 4 enthält die Kommentare zu Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier), Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) und Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) des Dossiers des pU.
- Kapitel 5 enthält eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Beachtung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf das vorliegende Dokument.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 05.10.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 05.10.2011 übermittelt.

Fragestellung

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

Die Nutzenbewertung erfolgte gegenüber

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
für die Monotherapie mit Linagliptin, bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.
- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin
für die Zweifachkombinationstherapie mit Linagliptin und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.
- Metformin + Humaninsulin
für die Dreifachkombinationstherapie mit Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin, bei Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Der pU vergleicht im Dossier im Gegensatz dazu Linagliptin bei allen 3 genannten Patientengruppen mit Sitagliptin. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Diese Abweichung ist jedoch nicht ausreichend begründet.

Ergebnisse

Der pU hat in seinem Dossier keine Bewertung zu den oben genannten Fragestellungen durchgeführt, da er eine andere Vergleichstherapie gewählt hat. Studien, die für die oben genannten Fragestellungen relevant gewesen wären, wurden vom pU explizit aus der Bewertung ausgeschlossen. Aus der vom pU im Dossier präsentierten Bewertung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies gilt für alle 3 oben genannten Fragestellungen (Monotherapie, Zweifachkombinationstherapie, Dreifachkombinationstherapie).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Linagliptin wie folgt bewertet:

- Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Bezüglich Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen lautet das Ergebnis wie folgt:

- Es gibt keine Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt ist.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

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

Linagliptin ist in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie zugelassen [3]. Detaillierte Angaben sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Zulassungsvoraussetzungen von Linagliptin als Mono- und Kombinationstherapie

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

Der pU benennt im Dossier für die Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie von Linagliptin jeweils Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab, der Sulfonylharnstoffe für die Mono- und Zweifachtherapie bzw. Insulin für die Dreifachtherapie benannt hat. Detaillierte Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und des pU sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie seitens des G-BA und des pU

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

Die Abweichung des pU ist aus Sicht des Instituts nicht ausreichend begründet. Die detaillierte Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Für die Nutzenbewertung von Linagliptin wurde in der vorliegenden Dossierbewertung die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Für den Studienpool wurde die Studienliste des pU herangezogen.

Die Studienliste des pU zu Linagliptin basiert neben den Zulassungsstudien des pU und weiteren vom pU gesponserten Studien auf einer bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern nach direktvergleichenden Studien mit Linagliptin bzw. zum indirekten Vergleich mit Sitagliptin. Die Informationsbeschaffung des pU bezieht sich insgesamt nicht auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In der Studienliste befindet sich 1 relevante Studie mit Linagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA (Studie 1218.20 zur Zweifachtherapie). Der pU schließt diese Studie explizit aus seiner Bewertung aus, da die Vergleichstherapie (Glimepirid) nicht der von ihm festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sitagliptin) entspricht.

Weitere Informationen zur Informationsbeschaffung und zum Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers sowie im Abschnitt 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Bewertung zu den oben genannten Fragestellungen durchgeführt, da er eine andere Vergleichstherapie gewählt hat. Studien, die für die oben genannten Fragestellungen relevant gewesen wären, wurden vom pU explizit aus der Bewertung ausgeschlossen. Aus der vom pU im Dossier präsentierten Bewertung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies gilt für alle 3 oben genannten Fragestellungen (Monotherapie, Zweifachkombinationstherapie, Dreifachkombinationstherapie).

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der pU trifft keine Aussage zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA. Gegenüber der von ihm selbst gewählten Vergleichstherapie (Sitagliptin) stellt der pU im Dossier keinen Zusatznutzen von Linagliptin fest. Näheres ist Abschnitt 2.7.2.5.2 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

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

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4 Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Der pU hat in seine Bewertung keine relevante Studie zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich im Abschnitt 3.1 des Dossiers.

Linagliptin ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert [3]:

als Monotherapie

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

als Kombinationstherapie

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

Der pU benennt im Dossier für die Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie von Linagliptin jeweils Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab, der Sulfonylharnstoffe (Mono- und Zweifachtherapie) bzw. Insulin + Metformin (Dreifachtherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat. Detaillierte Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und des pU sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie seitens des G-BA und des pU

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

Der pU legt im Dossier die Gründe für seine Wahl von Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Darüber hinaus beschreibt der pU, warum die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie aus seiner Sicht nicht geeignet ist. Für seine Argumentation betrachtet der pU die folgenden 4 Aspekte:

- Identifizierung der Vergleichstherapie anhand der Standards der evidenzbasierten Medizin bzw. des Stands der medizinischen Erkenntnisse,
- Postulat der Übereinstimmung der Anwendungsgebiete zwischen dem zu prüfenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie,
- Berücksichtigung von Vergleichstherapien, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde, und
- Wirtschaftlichkeitsgebot

Identifizierung der Vergleichstherapie anhand der Standards der evidenzbasierten Medizin bzw. des Stands der medizinischen Erkenntnisse

Hinsichtlich der Identifizierung der Vergleichstherapie anhand der Standards der evidenzbasierten Medizin nennt der pU 2 Argumente für die Wahl von Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese werden im Folgenden diskutiert.

a) Nachrangigkeit von Gliptinen (und damit Linagliptin) in der Therapiekaskade

Hinsichtlich der Mono- und der Zweifachtherapie weist der pU darauf hin, dass in zahlreichen Leitlinien (AKDÄ, DDG, SIGN, EASD, ADA) [4-7] sowie im Vorbericht des IQWiG zur Leitlinienrecherche und -bewertung für das Disease-Management-Programm bei Diabetes mellitus Typ 2 [8] die Evidenzbasis für den Einsatz der DPP4-Inhibitoren beschrieben sei. Gemäß diesen Empfehlungen sei der Stellenwert der Gliptine in der Therapiekaskade allerdings sowohl für die Mono- als auch die Zweifachkombination hinter den Sulfonylharnstoffen einzustufen. Aufgrund dessen könnten die vom G-BA genannten Sulfonylharnstoffe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin angesehen werden. Hinsichtlich der Dreifachtherapie hinterfragt der pU das Argument des G-BA, dass Humaninsulin + Metformin aufgrund der schlechten Steuerbarkeit einer dreifach oralen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen sei. So empfehle die kanadische Leitlinie [9] nach Versagen der Zweifachkombination mit oralen Antidiabetika eine orale Dreifachkombination, bevor eine Insulintherapie begonnen werden solle.

Der pU stützt seine Argumentation auf die Empfehlungen verschiedener Leitlinien und die Therapiehinweise des G-BA. Die Schlussfolgerungen des pU aus den genannten Empfehlungen sind nicht nachvollziehbar. So enthalten die vom pU genannten deutschen Leitlinien (AKDÄ, DDG) [4,5] bspw. keine Empfehlungen zur Gabe von Gliptinen – und damit auch nicht zu Sitagliptin – in der Monotherapie. Dies ist gegebenenfalls deshalb der Fall, weil die Gliptine zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Leitlinien (AKDÄ: März 2009; DDG: Berücksichtigung neuer Zulassungen bis Juni 2008) in Deutschland noch nicht zur Monotherapie zugelassen waren. Sitagliptin erhielt im August 2009 als erstes Gliptin eine

Zulassung für die Monotherapie in Deutschland. Hinsichtlich der Zweifachtherapie empfehlen die Leitlinien der AKDÄ und der DDG sowie auch die kanadische Leitlinie die Gliptine auf einer Stufe mit Sulfonylharnstoffen. Das Argument, dass gemäß den Leitlinien der Stellenwert der Gliptine hinter den Sulfonylharnstoffen anzusiedeln sei, greift hier somit nicht. Es ist richtig, dass die Therapiehinweise des G-BA die Gliptine in der Therapiekaskade hinter den Sulfonylharnstoffen einstufen [10,11]. Diese Einordnung basiert jedoch darauf, dass für Gliptine zum Zeitpunkt der Erstellung der Therapiehinweise keine Studien mit patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität, diabetesbezogenen Komplikationen oder Lebensqualität vorlagen, während der Langzeitnutzen der Sulfonylharnstoffe belegt ist. Diese Begründung ist abzugrenzen von der Einstufung eines Arzneimittels als Zweitlinientherapie aufgrund einer belegten Unterlegenheit im Vergleich zu alternativen Behandlungsoptionen. Welchen Stellenwert Linagliptin in der Therapiekaskade hat, kann erst nach Durchführung einer Nutzenbewertung beurteilt werden, wenn dies in adäquaten Studien untersucht wurde. Grundsätzlich ist zu konstatieren, dass Linagliptin in der Monotherapie und der Zweifachtherapie mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen ist. Der Zulassungsstatus enthält zwar die Voraussetzung, dass eine Metforminunverträglichkeit vorliegen muss (Monotherapie) bzw. Metformin allein nicht ausreicht (Zweifachtherapie), es liegen aber keine Einschränkungen zur Anwendung von Linagliptin in der Zweitlinientherapie vor. Dementsprechend steht es in der Mono- und Zweifachtherapie der gleichen Patientengruppe zur Verfügung wie die Sulfonylharnstoffe.

Auch hinsichtlich der Dreifachtherapie kann die Schlussfolgerung des pU nicht nachvollzogen werden. Anders als vom pU dargestellt, empfiehlt die kanadische Leitlinie [9] nach Versagen einer Kombination von 2 verschiedenen Antidiabetika nicht bevorzugt die Gabe eines dritten oralen Antidiabetikums. Vielmehr rät die Leitlinie, auf der gleichen Stufe der Therapiekaskade Insulin in Kombination mit einem (oder wahlweise 2) oralen Antidiabetika einzusetzen. Für den Fall, dass die Zweifachtherapie bereits aus einem oralen Antidiabetikum und Insulin bestand, wird die Intensivierung von Insulin empfohlen. Dies deckt sich mit den Empfehlungen der DDG und der AKDÄ [4,5], die nach unzureichender Einstellung des Blutzuckerspiegels mit einer Zweifachkombination verschiedener Antidiabetika eine Insulintherapie (entweder als Monotherapie oder zusätzlich zu einem OAD) empfehlen.

b) Evidenzbasis der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA

Der pU legt dar, dass der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für die Mono-, Zweifach- und Dreifachkombination) seitens des G-BA in erster Linie die Ergebnisse der UKPDS zugrunde gelegt worden seien. Er weist darauf hin, dass diese aufgrund des Studiendesigns nicht herangezogen werden könnten. Zudem werde die Validität der Ergebnisse in der wissenschaftlichen Gemeinschaft kontrovers diskutiert.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie unter anderem nach den Maßstäben bestimmt, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Hierzu hat der G-BA die vorliegende Evidenz zu den Therapiealternativen herangezogen.

Dies kann zwar die UKPDS einschließen, ist aber weder für die Sulfonylharnstoffe noch für Insulin auf diese Studie beschränkt. Dessen ungeachtet benennt der pU keine Studien, aus denen sich eine Vorrangigkeit von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen ergeben würde.

Postulat der Übereinstimmung der Anwendungsgebiete zwischen dem zu prüfenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie

Der pU vertritt die Ansicht, dass aufgrund der vollständigen Übereinstimmung des Anwendungsgebiets einzig Sitagliptin die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen kann.

Die Schlussfolgerung des pU ist nicht nachvollziehbar. Für ein Arzneimittel können je nach Anwendungsgebiet unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt werden, wenn dies nach den Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sinnvoll ist. Dies kann bspw. der Fall sein, wenn das Anwendungsgebiet verschiedene Therapiesituationen oder Schweregrade enthält. Dies ist bei Linagliptin der Fall, wo verschiedene Therapiesituationen unterschieden werden (Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie). Entsprechend hat der G-BA für die Mono- und Zweifachtherapie bzw. für die Dreifachtherapie verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt (Sulfonylharnstoffe bzw. Insulin + Metformin, vgl. 2.7.1). Die Tatsache, dass Sitagliptin das gesamte Anwendungsgebiet von Linagliptin umfasst, ist daher kein Argument für die ausschließliche Festlegung von Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie und stellt auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage.

Berücksichtigung von Vergleichstherapien, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde

Der pU merkt an, dass für Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin keine Nutzenbewertungen durch den G-BA vorlägen. Die Sulfonylharnstoffe seien daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Linagliptin anzusehen. Für die DPP-4-Inhibitoren sei der Nutzen dagegen in den Therapiehinweisen festgestellt worden.

Zunächst ist zu konstatieren, dass bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bevorzugt solche Therapien gewählt werden sollen, deren Nutzen bereits durch den G-BA festgestellt worden ist. Dies ist jedoch nicht als zwingende Voraussetzung für die Festlegung anzusehen. Dessen ungeachtet enthalten die vom pU genannten Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin Empfehlungen für die Gabe von Sulfonylharnstoffen und Insulin. Die Empfehlungen basieren auf dem belegten Langzeitnutzen der Sulfonylharnstoffe bzw. des Insulins und den fehlenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten für Sitagliptin und Vildagliptin. Der Argumentation des pU kann somit nicht gefolgt werden.

Wirtschaftlichkeitsgebot

Der pU merkt an, dass nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin einzig Sitagliptin die zweckmäßige Vergleichstherapie sein kann. Die Wirtschaftlichkeit sei daher in diesem Fall unwichtig.

Der Festlegung des pU von Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie wird aus den oben genannten Gründen nicht gefolgt. Daher ist bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch im vorliegenden Fall das Wirtschaftlichkeitsgebot gemäß der AM-NutzenV [1] zu beachten.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Aus Sicht des Instituts ergibt sich aus den vom pU vorgetragenen Argumenten nicht, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet wäre. Für die Nutzenbewertung wird daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen (vgl. Abschnitt 2.2).

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Linagliptin im Vergleich zu Sitagliptin zu bewerten. Der Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA ist kein Bestandteil des Dossiers des pU (Modul 4).

Als Konsequenz ergibt sich, dass das gesamte Modul 4, das auf den in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 formulierten Fragestellungen aufbaut, für die Nutzenbewertung nicht zu verwenden ist.

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.4 und 4.2.5 des Dossiers.

Der pU hat nicht nach der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie recherchiert bzw. selektiert und keine Studien mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen. Daher wurde keine weitere Bewertung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse vorgenommen.

Eine unmittelbare Konsequenz für die Nutzenbewertung ergibt sich nicht, da sich die Angaben des pU auf seine Fragestellung beziehen, bei der er von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abweicht.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.3, 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-A bis 4-C des Dossiers.

Suche nach direkt vergleichenden Studien

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Linagliptin war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Die vom pU dennoch durchgeführte bibliografische Literaturrecherche zu Linagliptin wurde daher nicht weiter bewertet. Neben der bibliografischen Recherche hat der pU die laut Dossievorlage geforderte Suche in Studienregistern durchgeführt und im Dossier auch vorgelegt. Allerdings waren für die Trefferergebnisse der Studienregistersuche – sowie auch der bibliografischen Recherche – die Selektionskriterien grundsätzlich nicht dazu geeignet, relevante Studien zu Linagliptin im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu identifizieren. Es wurde keine weitere Bewertung der vom pU durchgeführten Informationsbeschaffung zu direkt vergleichenden Studien mit Linagliptin vs. Sitagliptin vorgenommen.

Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

Der pU hat die Möglichkeit, nach Studien für indirekte Vergleiche zu suchen, wenn keine direkten Vergleichsstudien mit Linagliptin vorliegen oder diese keine Aussage über den Zusatznutzen von Linagliptin zulassen. Im vorliegenden Dossier hat der pU mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem Wirkstoff Sitagliptin gesucht. Die Suche nach Sitagliptin ist jedoch nicht dazu geeignet, Studien mit der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe, Insulin) zu identifizieren. Es wurde daher keine weitere Bewertung der vom pU durchgeführten Informationsbeschaffung nach indirekten Vergleichen vorgenommen.

Zusammenfassung

Die vom pU durchgeführte Recherche / Selektion bezieht sich auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Als Konsequenz ergibt sich daraus, dass die Informationsbeschaffung des pU zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen nicht geeignet ist.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Der pU stellt in seinem Dossier gemäß den in der Dossiervorlage beschriebenen Anforderungen eine Liste aller randomisiert kontrollierten Studien mit Linagliptin im relevanten Anwendungsgebiet ohne Einschränkung der Komparatoren dar. In dieser Liste findet sich eine Studie, in der Linagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA untersucht wird (Studie 1218.20 zur Zweifachtherapie). Diese Studie schließt der pU explizit aus seiner Bewertung aus, da der Komparator (Glimepirid) nicht seiner festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sitagliptin) entspricht. Insgesamt geht somit keine relevante Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung des pU ein.

Insgesamt bezieht sich der vom pU zusammengestellte Studienpool auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Als Konsequenz ergibt sich daraus, dass keine der vom pU eingeschlossenen Studien für die Nutzenbewertung relevant ist.

2.7.2.4 Ergebnisse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3 und 4.3.2 des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit Linagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung ein. Die in Modul 4 des Dossiers getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich auf die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie (Sitagliptin).

Für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus die Konsequenz, dass keine Ergebnisse zur Mono-, Zweifach- oder Dreifachtherapie mit Linagliptin vorliegen, aus denen sich ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA ableiten lässt.

2.7.2.5 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit Linagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung ein. Die im Dossier getroffenen Aussagen zur Aussagekraft der Nachweise beziehen sich ausschließlich auf Studien mit der vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sitagliptin).

Für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus die Konsequenz, dass die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die vorliegende Nutzenbewertung irrelevant sind.

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit Linagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung ein. Die Aussagen, die im Dossier zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens bzw. zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie (Sitagliptin).

Innerhalb der Ausführungen zur Begründung seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3) beschreibt der pU einen moderaten bis beträchtlichen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen. Diesen leitet er indirekt daraus ab, dass im Therapiehinweis des G-BA zu Sitagliptin bereits ein Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen festgestellt worden sei und sich im Dossier im Ergebnis ein vergleichbarer Nutzen von Linagliptin und Sitagliptin zeige. Der pU stellt dies lediglich beschreibend in Modul 3 dar und schließt diese Feststellung nicht in seine Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin ein.

Aus den Angaben des pU ergeben sich insgesamt keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.1 des Dossiers.

Der pU legt keine relevanten indirekten Vergleiche für Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA vor. Es wurde daher keine weitere Bewertung der Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche des pU vorgenommen.

Aus den Angaben des pU ergeben sich somit keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen herangezogen.

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.3 des Dossiers.

Der pU legt dar, dass für Linagliptin derzeit noch keine Langzeitdaten zur Mortalität und Morbidität vorliegen. Eine Begründung für das Fehlen solcher Studien wird nicht genannt. Obwohl der pU in seine Nutzenbewertung ausschließlich Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin gegenüber Sitagliptin einschließt, verweist der pU auf eine derzeit laufende Studie zum Vergleich von Linagliptin mit Glimperid. Die Beobachtungsdauer dieser Studie beträgt 400 Wochen; die Studie soll im September 2018 abgeschlossen sein.

Es ergibt sich keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

2.7.2.6.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

Der pU hat im Dossier Ergebnisse zum Surrogatparameter HbA1c eingereicht. Da der pU jedoch keine relevanten Studien mit Linagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung einschließt, wurde keine weitere Bewertung des verwendeten Surrogatparameters vorgenommen.

Es ergibt sich keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

3 Kosten der Therapie

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

3.1.1 Allgemeine Bemerkungen

Der pU hat entgegen der Vorgabe des G-BA eine andere Vergleichstherapie – Sitagliptin – ausgewählt und macht daher unvollständige Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.1.2 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Beschreibung der Erkrankung ist hinreichend.

Im Rahmen der Monotherapie darf Linagliptin laut Fach- und Gebrauchsinformation als eine Zweitlinien-Therapie bei Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation von Metformin eingesetzt werden. In der Zweifach- bzw. Dreifachtherapie darf Linagliptin laut Fach- und Gebrauchsinformation mit Metformin kombiniert werden, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Der pU unterteilt daher die Charakterisierung der Zielpopulation in Zielpopulation gemäß Zulassung, d. h. das maximale mögliche Potenzial, und Zielpopulation unter Berücksichtigung der realen Versorgungsgegebenheiten, u. a. der Patientenkreis der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine solche Differenzierung der Zielpopulation ist dem Grunde nach sinnvoll und plausibel, jedoch berücksichtigt der pU im Weiteren nicht die vom G-BA benannte Vergleichstherapie.

3.1.3 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.4 Prävalenz und Inzidenz

Der pU verwendet als Grundlage für die Angaben zur Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland die Datenbank „Disease Analyzer“ des kommerziellen Anbieters IMS Health [12]. Als Ausgangsgröße für die Berechnung dienen alle Patienten in der Datenbank, welche nur orale Antidiabetika und keine weiteren Arzneimittel erhalten. Die Datenbank selbst, welche auf einer Stichprobe beruht, wurde einer allgemeinen Kreuzvalidierung mit konkurrierenden Datenbanken unterzogen [13] und beansprucht Repräsentativität für die deutsche Gesamtbevölkerung. Jedoch wird die vorhandene statistische Unsicherheit in den Daten weder ausgewiesen noch diskutiert. Weiterhin handelt es sich bei der vom pU vorgebrachten Quelle für das Zahlenmaterial um eine nicht öffentlich zugängliche bzw.

kommerzielle Datenbank [12]. Darüber hinaus werden die Daten lediglich in Form einer Präsentation mit Tabellenanhang dargestellt, welche zudem als Betriebs- und Geschäftsgeheimnis deklariert ist. Zwar besteht keine Veröffentlichungspflicht des pU, jedoch schränkt dies die Verwendung der Daten als auch eine unabhängige Nachvollziehbarkeit im Weiteren ein

Zielpopulationen

Alle Zahlen zur weiteren Quantifizierung der Zielpopulation stammen von IMS Health [12].

Für die Bestimmung der tatsächlichen Zielpopulation (s. o.) beruhend auf der IMS-Health-Datenbank trifft der pU Annahmen, welche grundsätzlich, wie vom pU eingeräumt, zur Überschätzung der Patientengröße führen: Ausgehend von allen Patienten, welche mit OAD behandelt werden, geht der pU davon aus, dass bei Patienten eine Nichteinnahme von Metformin bzw. Sulfonylharnstoff regelmäßig eine Nichtverträglichkeit bzw. Kontraindikation bedeutet. Dies stellt auch aus Sicht des Instituts eine Überschätzung dar.

Bei der Bestimmung der Patientengröße wird vom pU separat nach Therapieform vorgegangen. Dabei weicht der pU von den Vorgaben des GBA ab und wählt andere zweckmäßige Vergleichstherapien (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapien des GBA und des pU im Vergleich

	Monotherapie	Zweifachtherapie	Dreifachtherapie
Vorgaben des GBA	Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff	Metformin + Insulin
vom pU definiert	Sitagliptin	Metformin + Sitagliptin	Metformin + Sulfonylharnstoff + Sitagliptin

Monotherapie

Das Anwendungsgebiet der Linagliptin-Monotherapie sind Diabetiker, bei denen Diät und Bewegung nicht ausreichend zur Blutzuckerkontrolle sind und Metformin ungeeignet ist. Von den 1 949 829 Diabetes-Patienten, die laut Angaben des pU im Dossier (Modul 3) eine OAD-Monotherapie erhalten, werden 522 450 Patienten nicht mit Metformin behandelt. Laut Datensatz werden 388 817 Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, d. h. mit Sulfonylharnstoff, behandelt. Für diese Patienten geht der pU regelmäßig von einer Metformin-Kontraindikation bzw. -Unverträglichkeit aus.

Im Rahmen der Monotherapie geht das Institut davon aus, dass eine Anzahl von 522 450 Patienten trotz einer Überschätzung als Zielpopulation plausibel ist. Die theoretisch denkbare Obergrenze der Zielpopulation bestehend aus 522 450 Mono-OAD-Patienten und einer unbestimmten Zahl von mit einer Insulin-Monotherapie behandelten Patienten erscheint nicht plausibel (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Größe der Zielpopulation der Monotherapie nach Therapieoptionen

SH	Sitagliptin	Sonstige OAD	Insulin-Monotherapie
388 817	26 931	106 702	X
522 450			
522 450+X			
X: Zahlen im Dossier nicht vorhanden			

Zweifachtherapie

Die Zielpopulation der Zweifachtherapie sind Patienten, bei denen eine Metformin-Monotherapie und nichtmedikamentöse Verfahren unzureichend sind. Die plausible Größe für die GKV-Zielpopulation, d. h. Patienten, die für Linagliptin in der Zweifachtherapie infrage kommen, umfasst laut Datensatz 634 582 Diabetiker. Dies sind Patienten welche bisher Metformin und ein weiteres OAD erhalten. Mit der vom G-BA empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie, d. h. mit Metformin und Sulfonylharnstoff, werden laut Datensatz lediglich 369 714 Patienten behandelt (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Größe der Zielpopulation der Zweifachtherapie nach Therapieoptionen

Metformin +				Insulin-Monotherapie	OAD-Monotherapie (außer Metformin)
SH	Sitagliptin	Sonstige OAD	Insulin		
369 714	124 061	140 807	X	X	522 450
634 582					
1 157 032+X					
X: Zahlen im Dossier nicht vorhanden					

Dreifachtherapie

Linagliptin ist in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff als Dreifachtherapie zugelassen, falls Patienten mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt sind. Laut IMS-Health-Datenbank erhalten 62 369 Patienten eine OAD-Dreifachtherapie, in der Metformin und Sulfonylharnstoff 2 der 3 OADs darstellen. Für die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie, d. h. mit Metformin und Insulin, stehen im Dossier keinerlei Angaben. Daher stellt für die Dreifachtherapie eine Zielpopulation von 62 369 eine Untergrenze dar. Eine höhere, im Dossier nicht aufgeführte Zahl entsteht durch Berücksichtigung der Patienten in der zweckmäßigen Vergleichstherapie (s. Tabelle 7). Darüber hinaus kann die Einbeziehung theoretisch möglicher, jedoch wenig plausibler

Patientengruppen (z. B. Dreifachtherapie ohne Metformin bzw. Sulfonylharnstoff) die Zielpopulation noch weiter vergrößern.

Tabelle 7: Größe der Zielpopulation der Dreifachtherapie nach Therapieoptionen

Metformin + Sulfonylharnstoff +		Metformin + Insulin
Sitagliptin	Sonstige OAD	
30 249	32 120	X
62 369		
62 369 + X		
X: Zahlen im Dossier nicht vorhanden		

Die Zahlen für Prävalenz und Inzidenz für Diabetes mellitus sind insgesamt plausibel und die Quellen, trotz bedingter Nachvollziehbarkeit, grundsätzlich angemessen. Die Größe der Zielpopulationen laut Anwendungsgebiet hängt von der gewählten Definition ab. Die Darstellung des pU hierzu stellt teilweise eine Überschätzung dar, die nicht näher quantifiziert werden kann, ist jedoch als realistische Obergrenze plausibel.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Die Entwicklung der Inzidenz bzw. Prävalenz in Deutschland wird vom pU nur fragmentarisch diskutiert und auch sind die bereitgestellten Quellen (z. B. Tabellenauszug [14]) nicht hinreichend nachvollziehbar. Im Weiteren geht der pU davon aus, dass die Diabetesprävalenz sich nur aufgrund des demografischen Wandels erhöhen wird. Andere Faktoren, wie z. B. Verringerung der unentdeckten bzw. unbehandelten Patienten oder veränderte Risikofaktorenexposition, werden nicht berücksichtigt. Dennoch sind die Angaben zur weiteren Entwicklung der Inzidenz bzw. Prävalenz in ihrer Größenordnung plausibel.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der Anteil der GKV an allen Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 wird auf 94 % beziffert. Als Quelle wird die Datenbank IMS Health angegeben. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.1.5 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Bei der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wird vom pU „nicht zutreffend“ angegeben (siehe 3.2.4 Seite 64 im Dossier des pU).

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Der pU beschreibt drei verschiedene Therapieformen für das zu bewertende Arzneimittel: Monotherapie, Zweifachtherapie und Dreifachtherapie.

Monotherapie

Die Angaben für den Mengenverbrauch der Therapie sind nachvollziehbar und plausibel. Der pU hat abweichend von den Vorgaben des GBA eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, somit erfolgt keine Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zweifachtherapie

Die Angaben für den Mengenverbrauch der Therapie sind nicht nachvollziehbar, da die Mengen für die weiteren Arzneimittel in der Zweifachtherapie nicht ausgewiesen werden. Außerdem hat der pU abweichend von den Vorgaben des GBA eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, somit ist eine Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Dreifachtherapie

Die Angaben für den Mengenverbrauch der Therapie sind nicht nachvollziehbar, da die Mengen für die weiteren Arzneimittel in der Dreifachtherapie nicht ausgewiesen werden. Außerdem hat der pU abweichend von den Vorgaben des GBA eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, somit ist eine Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

3.2.3 Kosten

Der pU beschreibt drei verschiedene Therapieformen für das zu bewertende Arzneimittel: Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie.

Monotherapie

Die Angaben für die Kosten der Arzneimittel inklusive Rabatt sind plausibel. Für die Jahreskosten wird implizit der Preis pro Tagesdosis verwendet, d. h. als Jahrestherapiekosten werden 3,65 Packungen à 100 Tabletten angesetzt. Dies ist angemessen, da das zu bewertende Arzneimittel kontinuierlich gegeben wird. Der pU hat abweichend von den Vorgaben des GBA eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, somit erfolgt keine Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zweifachtherapie

Die Angaben zu den Kosten der Therapie sind nicht nachvollziehbar, da die Kosten für die weiteren Arzneimittel in der Zweifachtherapie nicht ausgewiesen werden. Außerdem hat der pU abweichend von den Vorgaben des GBA eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, somit ist eine Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Dreifachtherapie

Die Angaben zu den Kosten der Therapie sind nicht nachvollziehbar, da die Kosten für die weiteren Arzneimittel in der Dreifachtherapie nicht ausgewiesen werden. Außerdem hat der pU abweichend von den Vorgaben des GBA eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, somit erfolgt keine Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Für das zu bewertende Arzneimittel fallen laut pU verglichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. Diese Angaben sind nachvollziehbar und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt lediglich die Jahreskosten für die Gabe des zu bewertenden Arzneimittels an. Somit sind die Angaben für das zu bewertende Arzneimittel in der Monotherapie plausibel. Allerdings werden weder für die Zweifach- bzw. Dreifach-Therapie die Kosten der weiteren Arzneimittel angegeben noch werden die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie laut G-BA angegeben. Eine Aussage zu den Jahrestherapiekosten ist somit nicht möglich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Bei der Berechnung der Versorgungsanteile nimmt der pU an, dass Linagliptin in Zukunft Sitagliptin sukzessiv zum großen Teil substituiert. Diese Annahme ist nachvollziehbar. Nach der IMS-Disease-Analyzer-Studie wurden im Jahr 2010 26 931 Patienten in Form einer Monotherapie, 124 061 in Form einer Zweifachtherapie und 30 249 in Form einer Dreifachtherapie mit Sitagliptin behandelt. Da laut Disease Analyzer insgesamt 2 796 726 Patienten mit OAD behandelt werden, hat Sitagliptin einen Marktanteil von 6,48 %. Der pU prognostiziert, dass Linagliptin nach fünf Jahren Marktdurchdringung (2016) bei 19 586, 38 821 und 9141 Patienten jeweils in Form einer Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie verabreicht wird. Dies entspricht einem Marktanteil von Linagliptin am gesamten OAD-Markt von 2,37 %.

Die vom pU geschätzten Marktanteile sind nicht nachvollziehbar und somit nicht plausibel, da der pU lediglich die Ergebnisse einer vom pU durchgeführten eigenen Schätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile [15] präsentiert, bei der keine nähere Erörterung erfolgt. Diese Ergebnisse stützen sich darüber hinaus auf die erwartete Umsetzung eines Therapiehinweisentwurfs des G-BA [16]. Es ist nicht gesichert, ob und inwiefern der Therapiehinweisentwurf des G-BA umgesetzt wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Zielpopulationen laut pU (Monotherapie: 522 450, Zweifachtherapie: 634 583, Dreifachtherapie: 62 369) müssen differenziert betrachtet werden. Die Angabe zur Monotherapie stellt eine Überschätzung dar, die auf Grundlage des Dossiers nicht näher

quantifiziert werden kann, ist jedoch als wahrscheinliche Obergrenze plausibel. Für Zweifachtherapie ist die Patientenzahl plausibel. Für die Dreifachtherapie ist die angegebene Größe eine plausible Untergrenze.

Der pU gibt lediglich die Jahreskosten für die Gabe des zu bewertenden Arzneimittels an. Weder werden für die Zweifach- bzw. Dreifachtherapie die Kosten der weiteren Arzneimittel angegeben noch werden die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie laut G-BA angegeben. Eine Aussage zu den Jahrestherapiekosten ist somit nicht möglich.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 2.1 bis 2.4 des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Bei den allgemeinen Angaben zum Arzneimittel beschreibt der pU den Wirkmechanismus von Linagliptin und vergleicht diesen in nachvollziehbarer Weise mit dem Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Wirkstoffe. Für die Nutzenbewertung ergibt sich hieraus keine Konsequenz.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt neben dem für Deutschland gültigen Anwendungsgebiet auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es lagen keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergab sich, dass zur Identifizierung von relevanten Studien zu Linagliptin keine bibliografische Literaturrecherche erforderlich war.

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Die Ausführungen des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung sind nachvollziehbar. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

als Monotherapie

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

als Kombinationstherapie

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

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

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angaben des pU)	Kommentar des Instituts
Linagliptin (Trajenta®)	Gesamt 1 219 402 Monotherapie 522 450 Zweifachtherapie 634 583 Dreifachtherapie 62 369	Bei der Monotherapie stellt die Angabe eine plausible Obergrenze dar, für die Dreifachtherapie eine plausible Untergrenze. Für die Zweifachtherapie scheint die Angabe plausibel zu sein.

Der pU hat die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie differenziert ermittelt. Im Falle der Monotherapie stellt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation eine plausible Obergrenze dar. Für die Monotherapie ist

diese Obergrenze eine systematische Überschätzung, da bei Patienten, die nicht mit Metformin behandelt werden, immer eine Metformin-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation angenommen wird. Für die Zweifachtherapie scheint die Angabe plausibel zu sein. Für die Dreifachtherapie ist die Patientenzahl eine plausible Untergrenze, da auch eine nicht angegebene Zahl von Patienten, die mit Insulin/Metformin behandelt werden, zur Zielpopulation gerechnet werden können.

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe (laut pU)	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro (laut pU)	Kommentar des Instituts
Linagliptin (Trajenta®)	<p>Zielpopulation: Trajenta ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <p>Als Monotherapie: bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.</p> <p>Als Kombinationstherapie: in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.</p>	616,85 €	Der pU gibt lediglich die Jahrestherapiekosten für die Gabe des zu bewertenden Arzneimittels an. Weder werden für die Zweifach- bzw. Dreifach-Therapie die Kosten der weiteren Arzneimittel angegeben noch werden die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie laut G-BA angegeben. Eine Aussage zu den Jahrestherapiekosten ist somit nicht möglich.

Der pU gibt lediglich die Jahrestherapiekosten für die Gabe des zu bewertenden Arzneimittels an: 616,85 € Diese Angabe ist plausibel. Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in der Monotherapie sowie zu Kosten im Rahmen der

Zweifach- und Dreifachtherapie wurden nicht gemacht. Somit erfolgt dazu keine Bewertung des Instituts.

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Dosis von Linagliptin beträgt 5 mg einmal täglich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Linagliptin und Metformin soll die Dosis von Metformin beibehalten werden. Bei Anwendung von Linagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffes in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade ist keine Dosisanpassung von Linagliptin erforderlich. Pharmakokinetische Studien weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich ist. Klinische Erfahrungen bei diesen Patienten liegen jedoch nicht vor. Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Eine Studie die speziell die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 70 Jahre untersucht, wird zurzeit durchgeführt.

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

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

Die Anwendung von Linagliptin bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Linagliptin während der Schwangerschaft vermieden werden. Die vorliegenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass

Linagliptin/Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
3. Boehringer Ingelheim. Trajenta 5mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2011 [Zugriff: 09.12.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneiverordnung in der Praxis 2009; 36(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-43.
5. Matthaehi S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2009; 4(1): 32-64.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. Edinburg: SIGN; 2010. (SIGN Guidelines; Band 116). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy; a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009; 52(1): 17-30.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2: Vorbericht (vorläufige Bewertung); Auftrag V09-04 [online]. 21.03.2011 [Zugriff: 14.12.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Vorbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ-2.pdf.
9. Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes 2008; 32(Suppl 1): S1-S201.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Bundesanzeiger 2008; 60(112): 2746.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Bundesanzeiger 2009; 61(62): 1514.

12. IMS. Presentation: Market Insights concerning Diabetes, based on IMS® Disease Analyzer and IMS® LRx. Data on file. 2011.

13. Becher H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. Int J Clin Pharmacol Ther 2009; 47(10): 617-626.

14. International Diabetes Federation. Diabetes estimates [online]. 2010 [Zugriff: 28.06.2011]. URL: http://www.idf.org/sites/default/files/DM%202010_7%20regions.xls.

15. Boehringer Ingelheim. Eigene Schätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile von Linagliptin bis zum Jahr 2016. Data on file. 2011.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren [online]. 07.12.2010 [Zugriff: 14.12.2011]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (medizinisch-fachliche/-r Berater/-in sowie Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen)

Medizinisch-fachliche/-r Berater/-in

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

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

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

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

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Eingebundene Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Westermann, Sabine; Deutscher Diabetiker Bund e. V.	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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