

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vildagliptin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Nutzenbewertung ist Teil der Bewertung des Bestandsmarkts der Gliptine, die am 07.06.2012 vom G-BA veranlasst wurde. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.03.2013 übermittelt.

#### Fragestellung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Vildagliptin und Metformin (im Weiteren als Vildagliptin/Metformin bezeichnet) wurde gemäß Zulassung für das folgende Anwendungsgebiet durchgeführt: Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes ergeben sich durch die Art der Vorbehandlung unterschiedliche Indikationen für den Einsatz von Vildagliptin/Metformin und damit unterschiedliche Fragestellungen.

Gemäß der Beratungsanfrage des pU an den G-BA wurde für die verschiedenen Indikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Festlegung des G-BA wird in der Nutzenbewertung jeweils gefolgt.

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Vildagliptin/Metformin

Fragestellung <sup>a</sup>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A1	Vildagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin
A2	Vildagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)
A3	Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Der pU benennt für die 3 Indikationen eine aus seiner Sicht andere zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung A1: Sitagliptin plus Metformin; Fragestellung A2: Sitagliptin plus Insulin; Fragestellung A3: Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoffe), legt aber keine Daten für diese Vergleiche vor. Die Bewertung des pU erfolgt stattdessen gegen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

### ***Abweichungen des pU***

In keiner der 3 Indikationen schränkt der pU den Studieneinschluss auf Studien mit der zulassungskonformen Tagesdosierung der Fixkombination (Vildagliptin: 100 mg; Metformin: mindestens 1700 mg) ein.

In den Indikationen Vildagliptin/Metformin plus Insulin (Fragestellung A2) und Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung A3) wählt der pU jeweils ausschließlich die Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin. Der Vergleich gegenüber Humaninsulin ohne Metformin wird in seiner jeweiligen Fragestellung nicht abdeckt.

### **Ergebnisse**

#### ***Vildagliptin/Metformin***

Der pU schließt 4 direktvergleichende Studien in seine Bewertung ein (LAF237A2308, LAF237ADE06T, LAF237AFR03 und Jeon 2011). Alle 4 Studien sind jedoch zur Beantwortung der Fragestellung ungeeignet.

In der Studie LAF237A2308 entspricht die Anwendung von Glimepirid nicht den Empfehlungen der Fachinformation. Des Weiteren war in der Studie nicht ersichtlich, ob und ggf. wie viele Patienten die für die Fixkombination Vildagliptin/Metformin zulassungskonforme Metformin-Dosis von mindestens 1700 mg täglich erhalten haben.

In der Studie LAF237ADE06T wurden alle Patienten auf eine Metformin-Dosis von 2000 mg täglich umgestellt, unabhängig davon, mit welcher Metformin-Dosis sie zuvor behandelt wurden. Grund war, dass in der Studie die Fixkombination Vildagliptin/Metformin ohne zusätzliche Gabe von Metformin untersucht wurde. Damit beantwortet die Studie nicht die vorliegende Fragestellung.

In der Studie LAF237AFR03 mit den Studien-Armen Vildagliptin und „herkömmlicher Therapie mit oralen Antidiabetika“ (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone oder Acarbose) wurden nur 6 von 22 Patienten im Vergleichs-Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid) behandelt. Die Zuweisung zu den unterschiedlichen OAD-Therapiealternativen erfolgte nicht zufällig. Damit ist die Strukturgleichheit der Glimepirid-Gruppe im Vergleich zur Vildagliptin-Gruppe nicht gewährleistet und die vorgelegten Ergebnisse sind dementsprechend nicht interpretierbar.

In die Studie Jeon 2011 wurden Patienten eingeschlossen, die nicht der Fragestellung entsprechen und Glimepirid wurde nicht zulassungskonform angewendet. Des Weiteren erhielten alle Patienten in der Studie weniger als die für die Fixkombination Vildagliptin/Metformin zulassungskonforme Metformin-Dosis von mindestens 1700 mg.

***Vildagliptin/Metformin plus Insulin***

Für den direkten Vergleich von Vildagliptin/Metformin plus Insulin gegenüber Humaninsulin plus Metformin legt der pU die placebokontrollierte Studie LAF237A23135 vor, aus der er nur die Patienten mit Metformin-Vorbehandlung auswertet. Die Studie ist zur Beantwortung der Fragestellung ungeeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Die Patienten waren angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, d. h., dass die Dosis des Insulins während der Studie stabil gehalten werden musste und weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie geändert werden durften. Dosisanpassungen waren lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien oder bei wiederholt hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten erlaubt.

***Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff***

Der pU identifiziert keine Studien zu Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3: Vildagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Vildagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Vildagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
A3	Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Glibenclamid, Glimepirid

Da der Zusatznutzen in keiner Indikation belegt ist, gibt es folglich auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.