

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vildagliptin 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 von Vildagliptin wurde gemäß Zulassung für das folgende Anwendungsgebiet durchgeführt: Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Innerhalb dieses Anwendungsgebiets ergeben sich durch die Art der Vorbehandlung unterschiedliche Indikationen für den Einsatz von Vildagliptin 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 zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vildagliptin

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A1	Monotherapie mit Vildagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
A2	Vildagliptin plus Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin
A3	Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ggf. nur Therapie mit Humaninsulin
A4	Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)
A5	Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin	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 alle 5 Indikationen eine aus seiner Sicht andere zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung A1: Sitagliptin; Fragestellung A2: Sitagliptin plus Metformin; Fragestellung A3: Sitagliptin plus Sulfonylharnstoffe; Fragestellung A4:

Sitagliptin plus Insulin; Fragestellung A5: 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 der Indikation Monotherapie mit Vildagliptin (Fragestellung A1) schränkt der pU den Studieneinschluss nicht auf Studien mit der zulassungskonformen Patientenpopulation ein (d. h. Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist).

In der Indikation Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung A3) wählt der pU ausschließlich die Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimепirid). Der Vergleich gegenüber Humaninsulin ohne Sulfonylharnstoff wird in seiner Fragestellung nicht abdeckt.

In den Indikationen Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) (Fragestellung A4) und Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin (Fragestellung A5) 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

Monotherapie mit Vildagliptin

Für die Fragestellung zur Monotherapie mit Vildagliptin lag keine Studie zum direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pU führt einen indirekten Vergleich von Vildagliptin gegenüber Glimепirid über den Brückenkomparator Gliclazid durch, für den er 3 Studien vorlegt. Eine Studie (LAF237A2310) vergleicht Vildagliptin mit Gliclazid, 2 weitere Studien vergleichen Glimепirid mit Gliclazid (GUIDE, Kaneko 1993). Die 3 vorgelegten Studien sind für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ungeeignet, u. a. weil diese nicht in der relevanten Patientenpopulation durchgeführt wurden. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studien geht nicht hervor, dass die Patienten eine Metformin-Unverträglichkeit bzw. – Kontraindikation aufweisen. Der pU macht keine Aussagen zur Zulassungskonformität der Studienpopulation. Ein Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse wird ebenfalls nicht erbracht. Darüber hinaus existieren weitere Gründe für die Nicht-Verwendbarkeit der Studien im vorgelegten indirekten Vergleich, wie z. B. die deutlich niedrigere Gliclazid-Dosierung in der Studie Kaneko 1993 im Vergleich zur Studie LAF237A2310.

Kombination Vildagliptin plus Metformin

Für die Fragestellung wurden vom pU 4 Studien zum direkten Vergleich von Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimепirid plus Metformin vorgelegt (LAF237A2308, LAF237ADE06T, LAF237AFR03 und Jeon 2011). Die 4 Studien sind für die Beantwortung

der Fragestellung ungeeignet. In der Studie LAF237A2308 entspricht die Anwendung von Glimepirid nicht den Empfehlungen der Fachinformation. 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 Studienarmen Vildagliptin und „herkömmlicher Therapie mit oralen Antidiabetika“ (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone oder Acarbose) wurden nur 6 von 22 Patienten im Vergleichsarm 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. Des Weiteren wurde Glimepirid in der Studie nicht zulassungskonform angewendet.

Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff

Der pU identifiziert keine Studien zur Kombination von Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)

Der pU legt für diese Fragestellung sowohl Daten für einen direkten Vergleich als auch für einen indirekten Vergleich vor.

Für den direkten Vergleich der Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit Metformin) 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.

Für den indirekten Vergleich der Kombination Vildagliptin plus Insulin (ohne Metformin) gegenüber Humaninsulin plus Metformin über den Brückenkomparator Insulin legt der pU insgesamt 9 Studien vor. Auf der Seite der Intervention schließt der pU die placebokontrollierte Studie LAF237A23135 ein, die er bereits für den direkten Vergleich herangezogen hat; wertet hier jedoch nur die Patienten ohne Metformin Behandlung aus. Auf der Seite der Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin identifiziert der pU 8 aus seiner Sicht relevante Studien für den indirekten Vergleich (Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999, Aviles-Santa 1999, Douek 2005, Giugliano

1993). Die vorgelegten 8 Studien zur Vergleichstherapie sind für den indirekten Vergleich ungeeignet, u. a. weil der jeweilige Brückenkomparator nicht vergleichbar zur Studie LAF237A23135 ist und damit nicht die Ähnlichkeitsannahme erfüllt – eine Grundvoraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich und die Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Des Weiteren wurde in 5 der 8 Studien eine Patientenpopulation untersucht, die nicht der Fragestellung entspricht. Darüber hinaus war bei 6 der 8 Studien keine Anpassung des Insulintyps oder -regimes möglich.

Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin

Der pU identifiziert keine Studien zur Kombination von Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Vildagliptin - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Monotherapie mit Vildagliptin	Sulfonylharnstoff ^a	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Vildagliptin plus Metformin	Sulfonylharnstoff ^a plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
A3	Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ^a ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
A4	Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
A5	Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Glibenclamid, Glimperid

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.