

IQWiG-Berichte – Nr. 178

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

Dossierbewertung

Auftrag: A13-16
Version: 1.0
Stand: 27.06.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vildagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.03.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-16

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Fritsche, Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sebastian Werner
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Tatjana Kvitkina
- Stefan K. Lhachimi
- Stefanie Reken
- Christoph Schürmann
- Guido Skipka
- Siw Waffenschmidt
- Min Zhou

Schlagwörter: Vildagliptin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Vildagliptin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellungen	8
2.3 Fragestellung A1: Monotherapie mit Vildagliptin	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	15
2.4 Fragestellung A2: Kombination Vildagliptin plus Metformin	16
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	16
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	21
2.5 Fragestellung A3: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff	22
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	22
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	23
2.6 Fragestellung A4: Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)	24
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	24
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	32
2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	32
2.7 Fragestellung A5: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin	33
2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	33
2.7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	33
2.7.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	34
2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	35

2.9	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	36
2.9.1	Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	36
2.9.2	Kommentar zur Fragestellung A1: Monotherapie mit Vildagliptin	37
2.9.2.1	Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	37
2.9.2.2	Fragestellung A1 und Einschlusskriterien	37
2.9.2.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse (Fragestellung A1)	38
2.9.2.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Fragestellung A1)	38
2.9.2.4.1	Informationsbeschaffung	39
2.9.2.4.2	Studienpool	40
2.9.2.5	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A1)	41
2.9.2.1	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A1)	41
2.9.2.2	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Fragestellung A1)	41
2.9.2.3	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Fragestellung A1)	41
2.9.2.4	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Fragestellung A1)	41
2.9.2.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	41
2.9.2.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	42
2.9.2.5	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Fragestellung A1)	42
2.9.2.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	42
2.9.2.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	42
2.9.2.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	43
2.9.2.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	43
2.9.3	Kommentar zur Fragestellung A2: Kombination Vildagliptin plus Metformin ...	44
2.9.3.1	Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	44
2.9.3.2	Fragestellung A2 und Einschlusskriterien	44
2.9.3.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse (Fragestellung A2)	44
2.9.3.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Fragestellung A2)	45

2.9.3.4.1	Informationsbeschaffung.....	45
2.9.3.4.2	Studienpool	46
2.9.3.5	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A2).....	46
2.9.3.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A2)	46
2.9.3.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Fragestellung A2)	46
2.9.3.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Fragestellung A2).....	47
2.9.3.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Fragestellung A2).....	47
2.9.3.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	47
2.9.3.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	47
2.9.3.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Fragestellung A2).....	48
2.9.3.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	48
2.9.3.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	48
2.9.3.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	48
2.9.3.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	48
2.9.4	Kommentar zur Fragestellung A3: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff.....	49
2.9.5	Kommentar zur Fragestellung A4: Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin).....	50
2.9.5.1	Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
2.9.5.2	Fragestellung A4 und Einschlusskriterien	50
2.9.5.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse (Fragestellung A4)	51
2.9.5.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Fragestellung A4)	51
2.9.5.4.1	Informationsbeschaffung.....	51
2.9.5.4.2	Studienpool	53
2.9.5.5	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A4).....	53
2.9.5.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A4)	53

2.9.5.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Fragestellung A4)	53
2.9.5.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Fragestellung A4).....	54
2.9.5.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Fragestellung A4).....	54
2.9.5.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	54
2.9.5.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	54
2.9.5.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Fragestellung A4).....	54
2.9.5.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	54
2.9.5.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	55
2.9.5.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	55
2.9.5.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	55
2.9.6	Kommentar zur Fragestellung A5: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin.....	56
3	Kosten der Therapie	57
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	57
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	57
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	57
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	58
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	60
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	60
3.2.1	Behandlungsdauer	60
3.2.2	Verbrauch	60
3.2.3	Kosten.....	60
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	60
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	60
3.2.6	Versorgungsanteile	61
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	61
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	62

4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	62
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	62
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	63
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	63
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	65
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
6	Literatur	69
	Anhang A – Angaben zu Studienpopulation und Ergebnissen der Studie LAF237A2308	72
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vildagliptin	4
Tabelle 3: Vildagliptin - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vildagliptin	9
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Vildagliptin vs. Glimepirid.....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich: Vildagliptin vs. Glimepirid	13
Tabelle 7: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich: Vildagliptin vs. Glimepirid	14
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Kombination Vildagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid) plus Metformin.....	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Kombination Vildagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid) plus Metformin.....	18
Tabelle 10: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – direkter Vergleich: Vildagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid) plus Metformin.....	19
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin plus Insulin plus Metformin vs. Humaninsulin plus Metformin.....	25
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin plus Insulin plus Metformin vs. Humaninsulin plus Metformin.....	25
Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien zur Vergleichstherapie – indirekter Vergleich: Vildagliptin plus Insulin vs. Insulin plus Metformin.....	28
Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich: Vildagliptin plus Insulin vs. Insulin plus Metformin	29
Tabelle 15: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – indirekter Vergleich: Kombination Vildagliptin plus Insulin vs. Insulin plus Metformin.....	31
Tabelle 16: Vildagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	35
Tabelle 17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	59
Tabelle 18: Zusammenfassung – Vildagliptin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	64
Tabelle 19: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	65
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	66

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin vs. Therapiestrategie Glimепirid plus Metformin (Studie LAF237A2308)	72
Tabelle 22: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin vs. Therapiestrategie Glimепirid plus Metformin (Studie LAF237A2308)	74
Tabelle 23: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin vs. Therapiestrategie Glimепirid plus Metformin (Studie LAF237A2308)	76

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Netzwerkstruktur des im Dossier vorgelegten indirekten Vergleichs Vildagliptin plus Insulin vs. Insulin plus Metformin	27
Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 (ITT-Population, LOCF-Auswertung)	73

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DDD	Defined Daily Doses
DPP4	Dipeptidylpeptidase 4
DSC-r	Diabetes Symptom Checklist revised
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
I. E.	internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LAF237	Vildagliptin
OAD	Orales Antidiabetikum
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial)
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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.

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 externer Sachverständiger (einer Beraterin / 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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein

Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 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. Die nachfolgende

Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2	▪ Darstellung einer Übersicht der Fragestellungen dieser Nutzenbewertung
Abschnitte 2.3 bis 2.8	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.9	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung 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 den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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, 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.

2.2 Fragestellungen

Die Nutzenbewertung von Vildagliptin wurde gemäß Fachinformation [3] für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden Indikationen durchgeführt:

- **Monotherapie mit Vildagliptin:** bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.
- **Kombination Vildagliptin plus Metformin:** bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.
- **Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff:** bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.
- **Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin):** bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führt.
- **Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin:** bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führt.

Darüber hinaus ist Vildagliptin auch in Kombination mit Glitazonen zugelassen [3]. Die Glitazone unterliegen jedoch einem Verordnungsausschluss [4]. Diese Indikation wurde in der Nutzenbewertung daher nicht betrachtet.

Der G-BA hat für die verschiedenen Indikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: 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 eine aus seiner Sicht zweckmäßige Vergleichstherapie für alle 5 genannten Indikationen (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 die jeweiligen Vergleiche vor. Die vom pU jeweils benannte alternative Vergleichstherapie wird in der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet (siehe Abschnitt 2.9.1).

Fragestellung A1: Monotherapie mit Vildagliptin

Für diese Indikation wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) herangezogen.

Der pU schließt sich in seinem Dossier hilfsweise der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

Fragestellung A2: Kombination Vildagliptin plus Metformin

Für diese Indikation wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) herangezogen.

Der pU schließt sich in seinem Dossier hilfsweise der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

Fragestellung A3: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff

Für diese Indikation wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid], ggf. nur Therapie mit Humaninsulin) herangezogen.

Der pU stimmt nur teilweise mit der Festlegung des G-BA überein und wählt hilfsweise ausschließlich die Vergleichstherapie in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid). Der Vergleich gegenüber Humaninsulin ohne Sulfonylharnstoff wird in seiner Fragestellung nicht abdeckt. Er begründet diese Abweichung nicht.

Fragestellung A4: Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)

Für diese Indikation wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin, ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) herangezogen.

Der pU bezieht sich hilfsweise in seinem Dossier auf Humaninsulin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich, dass zum Vergleich mit Humaninsulin (ohne Metformin) keine Daten vorliegen und keine Angaben gemacht werden. Der pU begründet diese Abweichung nicht.

Fragestellung A5: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin

Für diese Indikation wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin, ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) herangezogen.

Der pU bezieht sich hilfsweise in seinem Dossier auf Humaninsulin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich, dass zum Vergleich mit Humaninsulin (ohne Metformin) keine Daten vorliegen und keine Angaben gemacht werden. Der pU begründet diese Abweichung nicht.

Zusammenfassung

Die Bewertung von Vildagliptin in den verschiedenen Indikationen wird jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.1, 2.9.2.2, 2.9.3.1, 2.9.3.2, 2.9.4, 2.9.5.1, 2.9.5.2 und 2.9.6 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung A1: Monotherapie mit Vildagliptin

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vildagliptin (bis zum 19.02.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Vildagliptin (letzte Suche am 06.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Vildagliptin (letzte Suche am 05.02.2013)
- Studienliste zu Vildagliptin für indirekte Vergleiche (bis zum 16.11.2012 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid: letzte Suche am 06.02.2013; Glimepirid: letzte Suche am 07.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimepirid) (letzte Suche am 10.02.2013)

Eigene Recherchen:

- Bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Monotherapie mit Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Dies wird nachfolgend begründet.

Direkte Vergleiche

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

Indirekte Vergleiche

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich von Vildagliptin gegenüber Glimepirid durch, für den er 3 Studien vorlegt. Eine Studie (LAF237A2310 [5]) vergleicht Vildagliptin mit Gliclazid, 2 weitere Studien vergleichen die zweckmäßige Vergleichstherapie (Glimepirid) mit dem Brückenkomparator Gliclazid (GUIDE [6], Kaneko 1993 [7]). Eine weitere Studie, die Daten zum Vergleich Glibenclamid vs. Gliclazid liefert [8], wurde vom pU nicht in den indirekten Vergleich aufgenommen, da der pU Glimepirid und nicht Glibenclamid als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt hat.

Die 3 vorgelegten Studien sind für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ungeeignet. Die wesentlichen Aspekte zur Charakterisierung der Studien sind in Tabelle 5 und eine Beschreibung der Interventionen in Tabelle 6 dargestellt. Tabelle 7 stellt die Ausschlussgründe zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Vildagliptin vs. Glimепirid

Vergleich Studie	Studien- design	Studien- dauer	Population	
			Art der Vorbehandlung	Kriterien für unzureichende Blutzuckereinstellung
Vildagliptin vs. Gliclazid				
LAF237A2310	RCT, doppelblind, parallel	104 Wochen	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, mit unzureichender glykämischer Kontrolle trotz Diät und körperlicher Bewegung, ohne Behandlung mit OADs für ≥ 12 Wochen vor Studienbeginn und zu irgendeiner Zeit in der Vergangenheit für > 3 aufeinanderfolgende Monate	HbA1c 7,5 %–11 %
Glimепirid vs. Gliclazid				
GUIDE	RCT, doppelblind, parallel	27 Wochen	Erwachsene Patienten (> 35 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, bisher einzig durch eine Diät allein behandelt oder zusätzlich mit Metformin oder einem α -Glucosidase-Inhibitor behandelt (≥ 3 Monate)	HbA1c 6,9 %–11,5 %
Kaneko 1993	RCT, doppelblind, parallel	24 Wochen	Erwachsene Patienten (20-79 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, bisher durch eine Diät allein behandelt oder zusätzlich mit einem Sulfonylharnstoff (nicht Glimепirid oder Gliclazid) behandelt	HbA1c 7,0 %–9,9 %; Nüchtern-Blutzucker an zwei Zeitpunkten innerhalb von 12 Wochen vor Studienbeginn: 140–180 mg/dL
HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich: Vildagliptin vs. Glimepirid

Vergleich Studie	Intervention Anzahl Patienten	Brückenkompator Anzahl Patienten
Vildagliptin vs. Gliclazid		
LAF237A2310	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vildagliptin 50 mg 2-mal täglich + Gliclazid Placebo ▪ Titration mit der nicht-glukosesenkenden Substanz Placebo in den ersten 12 Wochen der Behandlung analog dem Vorgehen in der Vergleichsgruppe (Pseudotitration) ▪ Notfallbehandlung mit Metformin bei/nach Woche 24 bei unzureichendem therapeutischem Effekt ▪ N = 546 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gliclazid 80–320 mg (1-mal täglich bis 160 mg oder 2-mal täglich > 160 mg) + Vildagliptin Placebo 2-mal täglich ▪ Initialdosis 80 mg täglich; Titration zur nächsten Dosisstufe (160 mg, 240 mg, 320 mg täglich) zu Woche 4, 8 und 12, wenn Nüchtern-Plasma-Glukose > 126 mg/dL oder Nüchtern-Blut-Glukose > 113 mg/dL und Titration nicht kontraindiziert aufgrund des Hypoglykämierisikos ▪ Notfallbehandlung mit Metformin bei/nach Woche 24 bei unzureichendem therapeutischem Effekt ▪ N = 546
Glimepirid vs. Gliclazid		
GUIDE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glimepirid 1–6 mg 1-mal täglich ▪ Initialdosis 1 mg täglich; Titration alle 3 Wochen (Titrationsperiode 9 Wochen) zur nächsten Dosisstufe mit therapeutischem Ziel Nüchtern-Plasma-Glukose von 90 bis 140 mg/dL. ▪ Gesamtpopulation: N = 440, davon nur mit Diät vorbehandelte Patienten^b: n = 150 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gliclazid MR^a 30–120 mg 1-mal täglich ▪ Initialdosis 30 mg täglich; Titration alle 3 Wochen (Titrationsperiode 9 Wochen) zur nächsten Dosisstufe mit therapeutischem Ziel Nüchtern-Plasma-Glukose von 90 bis 140 mg/dL. ▪ Gesamtpopulation: N = 405, davon nur mit Diät vorbehandelte Patienten^b: n = 129
Kaneko 1993	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glimepirid 1–6 mg (1-mal täglich bis 3 mg oder 2-mal täglich > 3 mg)+ Gliclazid Placebo ▪ Initialdosis 1 mg täglich; Dosis wurde im Allgemeinen alle 4 Wochen passend so erhöht, dass sich der Blutzucker des Patienten so gut wie möglich an Normalbereich^b annäherte. ▪ Gesamtpopulation: N = 230, davon nur mit Diät vorbehandelte Patienten: n = 44 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gliclazid 40–160 mg (1-mal täglich bis 120 mg oder 2-mal täglich > 120 mg) + Glimepirid Placebo ▪ Initialdosis 40 mg täglich; Dosis wurde im Allgemeinen alle 4 Wochen passend so erhöht, dass sich der Blutzucker des Patienten so gut wie möglich an Normalbereich^b annäherte. ▪ Gesamtpopulation: N = 229, davon nur mit Diät vorbehandelte Patienten: n = 47
<p>a: Gliclazid MR 30–120 mg und Gliclazid 80–320 mg sind dosisäquivalent. b: Patienten, die nach der Randomisierung mit einer Monotherapie Glimepirid oder Gliclazid behandelt wurden und keine Komedikation mit Metformin oder anderen OADs erhielten b: Normalbereich für die blutzuckergesteuerte Therapie während der Studie in der vorliegenden Übersetzung der Publikation nicht definiert. ITT: intention-to-treat; MR: modified release; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten (ITT-Population); OAD: orale Antidiabetika</p>		

Tabelle 7: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich:
Vildagliptin vs. Glimepirid

Vergleich Studie	Ausschlussgründe			
	Population (Art der Vorbehandlung)	Intervention	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Brückenkomparator
Vildagliptin vs. Gliclazid				
LAF237A2310	●	○	-	-
Glimepirid vs. Gliclazid				
GUIDE Studie	●	-	○	○
Kaneko 1993	●	-	○	●
●: Ausschlussgrund ○: unklar				

Gemäß Einschlusskriterien der Studie LAF237A2310 war weder eine Metformin-Unverträglichkeit noch eine Metformin-Kontraindikation Voraussetzung für den Einschluss der Patienten. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin in der Studie vorgesehen (ab Woche 24). Die Studie wurde daher nicht mit der relevanten Patientenpopulation durchgeführt. Dies gilt auch für die 2 Studien [6,7] zum Vergleich Glimepirid mit Gliclazid, zu denen der pU die Subgruppenergebnisse der nur mit Diät vorbehandelten Patienten in den indirekten Vergleich einschließt. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studien geht nicht hervor, dass die Patienten eine Metformin-Unverträglichkeit bzw. –Kontraindikation aufwiesen (siehe auch 2.9.2.2). Der pU macht keine Aussagen zur Zulassungskonformität der Studienpopulation; ein Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse wird von ihm ebenfalls nicht erbracht. Die vorgelegten Studien für den indirekten Vergleich sind daher insgesamt nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Monotherapie Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

Ergänzend sei auf weitere Gründe hingewiesen, die die Verwendbarkeit der Studien einschränken:

- In der Studie LAF237A2310 wird nur im Gliclazid-Arm eine blutzuckersenkende Substanz zur Titration herangezogen. Damit werden in der Studie nicht nur Wirkstoffe, sondern Therapieregime mit unterschiedlichen Therapiezielen miteinander verglichen. Daher besteht dieses Problem auch im eigentlich interessierenden Vergleich zwischen Vildagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid über den indirekten Vergleich.

- Die Zielwertvorgaben für die Titration sind zwischen den 3 Studien unterschiedlich, weshalb unklar ist ob der Brückenkomparator in den Studien ausreichend ähnlich ist.
- Wegen der deutlich niedrigeren Gliclazid-Dosierung ist der Brückenkomparator der Studie Kaneko 1993 nicht vergleichbar zu dem der Referenzstudie LAF237A2310.

Zusammenfassend ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Monotherapie mit Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.4 und 2.9.2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.4.1 und 2.9.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet liegen keine relevanten Daten vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen der Monotherapie mit Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Monotherapie mit Vildagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Der pU gibt an, dass er mangels Daten keinen direkten und höchstens teilweise einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berechnen kann. Er postuliert, dass sich ein Zusatznutzen über RCTs mit anderen Komparatoren zeige, ohne diese Aussage zu belegen, und bemisst diesen mit „nicht quantifizierbar“.

2.4 Fragestellung A2: Kombination Vildagliptin plus Metformin

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vildagliptin plus Metformin (bis zum 19.02.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Vildagliptin plus Metformin (letzte Suche am 06.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Vildagliptin plus Metformin (letzte Suche am 05.02.2013)

Eigene Recherchen:

- Bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Aus den benannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurden keine relevanten Studien identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination von Vildagliptin plus Metformin geeignet sind. Demgegenüber schließt der pU 4 direktvergleichende Studien ein (LAF237A2308 [9], LAF237ADE06T [10], LAF237AFR03 [11] und Jeon 2011 [12]). Alle 4 Studien sind jedoch zur Beantwortung der Fragestellung ungeeignet.

Die Charakterisierung dieser 4 Studien ist in Tabelle 8, eine Beschreibung der Interventionen in Tabelle 9 dargestellt. Tabelle 10 fasst die Ausschlussgründe zusammen.

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Kombination Vildagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid) plus Metformin

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Art der Vorbehandlung	Kriterien für unzureichende Blutzuckereinstellung
LAF237A2308	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multi-zentrisch	Screening Phase: 4 Wochen Behandlung: 104 Wochen	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (18–73 Jahre) bei unzureichender Monotherapie mit Metformin (mit maximal verträglicher Dosis von mindestens 1500 mg täglich, stabil für mindestens 3 Monate)	HbA1c > 6,5 % und ≤ 8,5 %)
LAF237ADE06T	RCT, offen, parallel, mono-zentrisch	Screening Phase: 14 Tage Behandlung: 24 Wochen	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (30–80 Jahre) bei unzureichender Monotherapie mit Metformin (bei maximaler oder maximal verträglicher Dosis, stabil für mindestens 3 Monate) mit Indikation für eine Behandlung mit einem zusätzlichen Medikament nach Beurteilung der behandelnden Person	HbA1c > 6,5 % und ≤ 9,5 %; Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (koronare Herzerkrankung oder Myokardinfarkt) mit HbA1c von > 7,0 % und ≤ 9,5 %
LAF237AFR03	RCT, offen, parallel, multi-zentrisch	24 Wochen	Ältere Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (65–80 Jahre) bei unzureichender Monotherapie mit Metformin (mit maximal verträglicher Dosis in den letzten 3 Monaten)	HbA1c > 6,5% oder > 7% (anhängig vom patientenindividuellen Therapieziel) und ≤ 8,5% bei der ersten Visite
Jeon 2011	RCT, offen, parallel, mono-zentrisch	32 Wochen	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Therapienaiv oder mit Monotherapie (orale Antidiabetika, z. B. Glimepirid [2 bis 4 mg] oder Metformin [500 bis 1000 mg] für < 6 Monate) Patienten mit Vorbehandlung mussten eine Auswaschphase von mindestens 2 Wochen absolvieren	HbA1c > 7%
HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Kombination Vildagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid) plus Metformin

Studie	Intervention Anzahl Patienten	Komparator Anzahl Patienten
LAF237A2308	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vildagliptin 50 mg (2-mal täglich) Tabletten (morgens/abends) + Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich + Glimepirid Placebo ▪ N = 1562 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glimepirid 2–6 mg (1-mal täglich) Kapseln (morgens) + Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich + Vildagliptin Placebo ▪ Initialdosis 2 mg; Titration zur nächsten Dosisstufe (4 mg, 6 mg täglich) zu Woche 4 und 8 oder zu jeder weiteren Visite, wenn Nüchtern-Plasma-Glukose > 112 mg/dL oder Nüchtern-Blut-Glukose > 100 mg/dL und Titration nicht kontraindiziert aufgrund des Hypoglykämierisikos ▪ N = 1556
LAF237ADE06T	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vildagliptin 50 mg/Metformin^a 1000 mg Fixkombination (2-mal täglich) ▪ N = 22 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glimepirid 1–4 mg (1-mal täglich) + Metformin^a 1000 mg (2-mal täglich) ▪ Dosis wurde individuell nach Patientenanforderung festgelegt und im Intervall von 1-2 Wochen titriert ▪ N = 23
LAF237AFR03	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vildagliptin 50 mg (2-mal täglich) + Metformin in vorheriger Dosierung ▪ N = 24 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle anderen OADs („herkömmliche Therapie“), die in Kombination mit Metformin verschrieben werden können (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone, Acarbose laut Empfehlungen der Haute Autorité de Santé 2006) ▪ N = 22 (davon Glimepirid n = 6)
Jeon 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vildagliptin 50 mg (2-mal täglich) + Metformin 500 mg (2-mal täglich) ▪ N = 51 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glimepirid 2 mg (2-mal täglich) + Metformin 500 mg (2-mal täglich) ▪ Glimepirid-Metformin Behandlung wurde bei wiederkehrenden Hypoglykämien während der Follow-up Periode herabtitriert ▪ N = 51
<p>a: Änderung der Methodik nach Studienbeginn aufgrund Unverträglichkeit der Metformin Dosis von 1000 mg (2-mal täglich) bei einigen Patienten: Nach Ermessen der behandelnden Person konnte anstatt der Metformin-Dosis von 1000 mg (2-mal täglich), die Dosis auf 850 mg (2-mal täglich) gesenkt werden. N: Anzahl randomisierter Patienten; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 10: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – direkter Vergleich:
Vildagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid) plus Metformin

Studie	Ausschlussgründe			
	Studiendesign	Population (Art der Vorbehandlung)	Intervention	Vergleichstherapie
LAF237A2308				●
LAF237ADE06T		○	●	●
LAF237AFR03	●			●
Jeon 2011		●		●
●: Ausschlussgrund ○: unklar				

Die Studie LAF237A2308 [9] ist aus folgenden Gründen nicht zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet:

- Die Glimepiridgabe entspricht nicht den Empfehlungen der Fachinformation [13]. Die Anfangsdosis von Glimepirid betrug 2 mg täglich und wurde in den ersten 8 Wochen der Behandlungsphase in Intervallen von 4 Wochen um jeweils 2 mg hochtitriert, solange die Nüchtern-Blut-Glukosewerte über 100 mg/dL lagen. Gemäß Fachinformation wird eine Anfangsdosis von 1 mg täglich empfohlen sowie eine Dosiserhöhung in 1-mg-Schritten alle 1 bis 2 Wochen unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung. Damit wurde die Titration wesentlich straffer als empfohlen durchgeführt, insbesondere auch in Anbetracht des sehr niedrigen Zielwerts (Nüchtern-Blut-Glukose \leq 100 mg/dL). Darüber hinaus wurde eine blutzuckerzielwertgesteuerte Titration nur in der Glimepirid-Gruppe, nicht jedoch in der Vildagliptin-Gruppe mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff durchgeführt. Damit stellt die Studie LAF237A2308 keinen Vergleich der beiden Wirkstoffe allein, sondern einen Vergleich zweier kombinierter Interventionen (Therapieregime mit unterschiedlichen Therapiezielen plus Wirkstoff) dar.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass der HbA1c-Wert (Langzeitmarker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel) zu Studienbeginn in der Gesamtstudienpopulation im Mittel bei 7,3 % (SD = 0,65) lag. Bei 50 % der Patienten lag der HbA1c-Wert \leq 7,2 %. Für einen relevanten Teil der Patienten kann daher nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte. Insbesondere bei diesen Patienten war die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden.

Die Studie LAF237ADE06T [10] ist aus folgenden Gründen nicht zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung geeignet:

- In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen trotz einer Metformin-Monotherapie in einer „stabilen, maximalen oder maximal verträglichen Dosis“ keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Es finden sich keine Angaben über die Dosierung der Metformin-Behandlung der Patienten vor der Randomisierung. Nach der Randomisierung wurden alle Patienten mit einer Tagesdosis von 2000 mg Metformin behandelt, unabhängig davon, mit welcher Metformin-Dosis sie zuvor behandelt wurden (hier kam die Fixkombination ohne zusätzliche Gabe von Metformin zum Einsatz). Den Studienunterlagen war nicht zu entnehmen, dass eine Einschränkung der Studienpopulation auf Patienten vorgesehen war, deren maximal verträgliche Dosierung genau 2000 mg Metformin betrug. Es ist nicht davon auszugehen, dass alle Patienten zuvor mit genau 2000 mg Metformin behandelt wurden, sondern auch mit deutlich höheren oder geringeren Tagesdosen. Damit beantwortet die Studie nicht die vorliegende Fragestellung.

Die Studie LAF237AFR03 [11] ist aus folgenden Gründen nicht zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung geeignet:

- Die Patienten wurden entweder in den Studienarm mit Vildagliptin oder mit herkömmlicher Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD) randomisiert. Hier wählte die behandelnde Person nach der Randomisierung in den Studienarm „herkömmliche Therapie“ nach eigenem Ermessen unter den folgenden OADs: Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone oder Acarbose. Nur 6 der 22 Patienten erhielten die zweckmäßige Vergleichstherapie (Glimepirid). Der pU stellt für die vorliegende Fragestellung nur die Ergebnisse dieser 6 Patienten im Vergleichsarm dar. Da die Zuweisung zu den unterschiedlichen OAD-Therapiealternativen nicht zufällig erfolgte, ist die Strukturgleichheit der Glimepirid-Gruppe im Vergleich zur Vildagliptin-Gruppe bei dieser Art der Auswertung nicht mehr gewährleistet und die Ergebnisse sind nicht mehr interpretierbar.

Die Studie Jeon 2011 [12] ist aus folgenden Gründen nicht zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet:

- In der Studie wurden sowohl therapienaive als auch Patienten, die bereits auf einer Monotherapie mit oralen Antidiabetika (Glimepirid oder Metformin) für weniger als 6 Monate eingestellt waren, eingeschlossen. Patienten, die therapienaiv oder mit Glimepirid vorbehandelt wurden, entsprechen nicht der Zielpopulation. Diejenigen Patienten, die mit Metformin vorbehandelt wurden, erhielten in der Vorbehandlung lediglich eine Tagesdosis von 500 mg bis 1000 mg. Das entspricht nur 17 % bis 33 % der maximal zugelassenen Dosis von Metformin. Es ist davon auszugehen, dass dies für einen relevanten Anteil der Patienten nicht die maximal verträgliche Metformin-Dosis war, sodass auch diese Patienten nicht der Zielpopulation entsprachen.

- Zu Behandlungsbeginn erhielten die Patienten eine Glimepirid-Initialdosis von 4 mg täglich. Dies ist (zumindest für die Patienten, die nicht mit Glimepirid vorbehandelt wurden) nicht zulassungskonform [13].

Zusammenfassung

Insgesamt liegen damit keine Studien vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Vildagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff plus Metformin geeignet wären. Anhang A enthält zur Studie LAF237A2308 aufgrund ihrer Größe eine ergänzende Ergebnisdarstellung.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.3.2 und 2.9.3.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.3.4 und 2.9.3.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Kombination Vildagliptin plus Metformin lagen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen der Kombination Vildagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in dieser Fragestellung nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination Vildagliptin plus Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen (nach eigenen Angaben als „gesichert anzunehmenden“) beträchtlichen Zusatznutzen der Kombination von Vildagliptin plus Metformin ableitet.

2.5 Fragestellung A3: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff (bis zum 19.02.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 06.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 05.02.2013)
- Studienliste zu Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff für indirekte Vergleiche (bis zum 16.11.2012 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 07.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 10.02.2013)

Eigene Recherchen:

- Bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden Studien zur Kombination von Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff. Der pU identifizierte auch keine Studien, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1 des Dossiers.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Indikation Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff lagen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in dieser Fragestellung nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination von Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Der pU gibt an, dass er mangels Daten keinen direkten und höchstens teilweise einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berechnen kann. Er postuliert, dass sich ein Zusatznutzen über RCTs mit anderen Komparatoren zeige, ohne diese Aussage zu belegen, und bemisst diesen mit „nicht quantifizierbar“.

2.6 Fragestellung A4: Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) (bis zum 19.02.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) (letzte Suche am 06.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) (letzte Suche am 05.02.2013)
- Studienliste zu Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) für indirekte Vergleiche (bis zum 16.11.2012 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Humaninsulin plus Metformin (letzte Suche am 05.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Humaninsulin plus Metformin (letzte Suche am 10.02.2013)

Eigene Recherchen:

- Bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Der pU nähert sich seiner Fragestellung sowohl über einen direkten Vergleich als auch über einen indirekten Vergleich:

- Direkter Vergleich: Kombination Vildagliptin plus Insulin mit Metformin gegenüber Humaninsulin plus Metformin
- Indirekter Vergleich: Kombination Vildagliptin plus Insulin ohne Metformin gegenüber Humaninsulin plus Metformin

Direkter Vergleich

Aus den benannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurden keine relevanten Studien identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung geeignet sind. Demgegenüber schließt der pU eine

direktvergleichende Studie ein (LAF237A23135 [14]) und wertet diejenigen Patienten aus, die Vildagliptin plus Insulin mit Metformin oder Placebo plus Insulin mit Metformin erhalten haben.

Die Charakterisierung der Studie LAF237A23135 ist in Tabelle 11 und eine Beschreibung der Intervention in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin plus Insulin plus Metformin vs. Humaninsulin plus Metformin

Studie	Studien- design	Studiendauer	Population	
			Art der Vorbehandlung	Kriterien für unzureichende Blutzuckereinstellung
LAF237-A23135	RCT, doppelblind, parallel	24 Wochen	Erwachsene Patienten (18–80 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit stabiler Insulindosis (1-mal oder 2-mal täglich ≤ 1 Einheiten/kg/Tag für mindestens 12 Wochen), mit oder ohne Metformin Behandlung (stabil für mindestens 12 Wochen auf mindestens 1500 mg täglich oder einer maximal verträglichen Dosis) und unzureichender glykämischer Kontrolle	HbA1c $\geq 7,5$ und ≤ 11 %
HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin plus Insulin plus Metformin vs. Humaninsulin plus Metformin

Studie	Intervention Anzahl Patienten	Komparator Anzahl Patienten
LAF237-A23135	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vildagliptin 50 mg 2-mal täglich + Insulin ▪ \pm Metformin in vorheriger Dosierung (konstant gehalten) ▪ Gesamtpopulation: N = 228, davon Metformin-Teilpopulation^a: n = 139 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 2-mal täglich + Insulin ▪ \pm Metformin in vorheriger Dosierung (konstant gehalten) ▪ Gesamtpopulation: N = 221, davon Metformin-Teilpopulation^a: n = 137
Behandlung mit Insulin		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortsetzung der vorhergehenden Insulinbehandlung ▪ Dosis des Insulins musste während der Studie stabil gehalten werden (d. h. sich innerhalb einer 10 %-igen Steigerung im Vergleich zur Baseline bewegen), ohne Änderung der Behandlungsfrequenz oder des Insulintyps (außer Dosisanpassungen, die aus Sicherheitsgründen nach Ermessen der behandelnden Person vorgenommen wurden) ▪ Dosisanpassungen konnten in beide Richtungen nur bei Gefährdung der Sicherheit, nach Ermessen der behandelnden Person durchgeführt werden. 		
<p>a: Diese Teilpopulation ist die im Dossier dargestellte Zielpopulation. Sie besteht aus Patienten, die sowohl mit Insulin und Metformin vorbehandelt waren und deren stabile Therapie nach Randomisierung stabil (unter Berücksichtigung der möglichen Anpassungen oben) fortgeführt wurde.</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Vorbehandlung erhielten die Patienten ein basales, langwirksames Intermediär-Insulin alleine oder in einer vorgemischten Kombination mit schnell- oder kurzwirksamem Insulin sowie Metformin in einer Dosis von mindestens 1500 mg täglich. Beide Vortherapien mussten mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn stabil eingestellt worden sein und keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht haben.

Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Die Patienten beider Behandlungs-Arme waren angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin und Metformin unverändert fortzuführen, d. h., dass weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie geändert werden durften. Die Dosis des Insulins musste während der Studie stabil gehalten werden (d. h. sich innerhalb einer 10 %-igen Steigerung der Dosis im Vergleich zu Baseline bewegen). Weitere Dosisanpassungen konnten lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien oder bei wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten vorgenommen werden. Üblicherweise würde jedoch bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert werden, damit Hypo- und Hyperglykämien möglichst gar nicht erst auftreten und nicht erst als Reaktion auf solche Ereignisse. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten – insbesondere in der Vergleichsgruppe – ist die Studie nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Vildagliptin plus Insulin (mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin ggfs. plus Metformin) zu treffen. Um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, müsste die Gabe von Vildagliptin plus Insulin (mit Metformin) mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden.

Indirekter Vergleich

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich von Vildagliptin plus Insulin gegenüber Insulin plus Metformin durch. Für diesen adjustierten indirekten Vergleich legt der pU insgesamt 9 Studien vor.

Zum Vergleich mit Vildagliptin schließt der pU die placebokontrollierte Studie LAF237A23135 ein, die er auch für den direkten Vergleich herangezogen hat. Zur Beantwortung seiner Fragestellung gegenüber Humaninsulin plus Metformin wertet er nur die Teilpopulation der Studie aus, die Vildagliptin plus Insulin ohne Metformin erhalten hat. Aus der Vergleichsgruppe wertet er diejenigen Patienten aus, die ausschließlich Insulin (ohne Metformin) erhalten haben, da dies im vorgelegten Netzwerk als Brückenkomparator dienen soll (siehe Abbildung 1). Zur gewählten Vergleichstherapie Insulin plus Metformin identifiziert der pU 8 aus seiner Sicht relevante Studien für einen indirekten Vergleich (Civera 2008 [15], Vähätalo 2007 [16], Yilmaz 2007 [17], Ryysy 2001 [18], Mäkimattila 1999 [19], Aviles-Santa 1999 [20], Douek 2005 [21], Giugliano 1993 [22]).

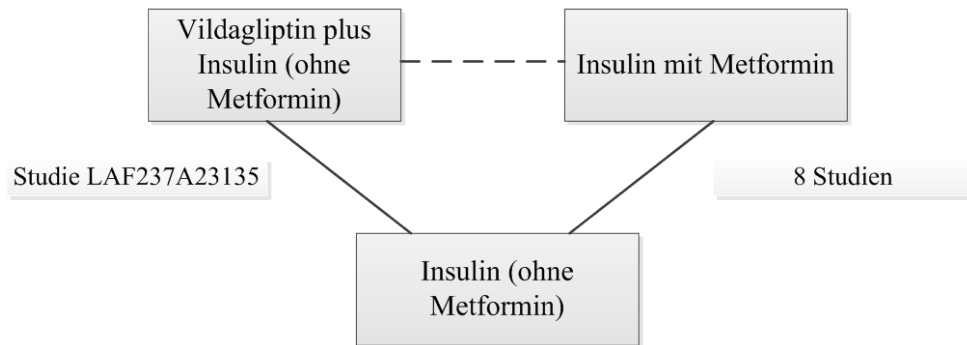


Abbildung 1: Netzwerkstruktur des im Dossier vorgelegten indirekten Vergleichs Vildagliptin plus Insulin vs. Insulin plus Metformin

Alle 8 Studien zur Vergleichstherapie sind für den indirekten Vergleich ungeeignet. Die wesentlichen Aspekte zur Charakterisierung der Studien sind in Tabelle 13 und eine Beschreibung der Interventionen in Tabelle 14 dargestellt. Tabelle 15 stellt die Ausschlussgründe zusammenfassend dar.

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien zur Vergleichstherapie – indirekter Vergleich: Vildagliptin plus Insulin vs. Insulin plus Metformin

Vergleich Studie	Studien-design	Studien-dauer	Population	
			Art der Vorbehandlung	Kriterien für unzureichende Blutzuckereinstellung
Metformin plus Insulin vs. (Placebo +) Insulin				
Civera 2008	RCT, offen, parallel	24 Wochen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit sekundärem Therapieversagen unter kombinierter OAD Therapie	HbA1c > 8 %
Vähätalo 2007	RCT, offen, parallel	12 Monate	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Dauer > 5 Jahre), mit Therapieversagen unter maximaler OAD Therapie und unzureichender glykämischer Kontrolle (zur erstmaligen Behandlung mit Insulin)	HbA1c > 7,5 % und FPG > 144 mg/dL
Yilmaz 2007	Nicht-RCT, offen, parallel	24 Wochen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter Insulin-Monotherapie	HbA1c 7,0 % bis 14,5 %
Ryysy 2001	RCT, teil-verblindet, parallel	52 Wochen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit bisheriger OAD-Therapie mit Glipizid oder Glyburid (Ausschlusskriterium: vorherige Insulin-Therapie für > 2 Wochen)	FPG > 144 mg/dL
Mäkimattila 1999	RCT, offen, parallel	12 Monate	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit bisheriger OAD-Therapie mit maximaler Dosierung von Glipizid oder Glyburid und ungenügender glykämischer Kontrolle (Ausschlusskriterium: vorherige Insulin-Therapie für > 2 Wochen)	FPG > 144 mg/dL
Avilés-Santa 1999	RCT, doppel-blind, parallel	24 Wochen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulin-Behandlung von ≥ 50 Einheiten pro Tag für ≥ 2 Jahre und ungenügender glykämischer Kontrolle	HbA1c $\geq 8,0\%$
Douek 2005	RCT, doppel-blind, parallel	12 Monate	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter maximal verträglicher OAD-Therapie (Einfach-, Zweifach- oder Dreifachtherapie) überwiesen zur Umstellung auf Insulin	k. A.
Giugliano 1993	RCT, doppel-blind, parallel	24 Wochen	Erwachsene adipöse Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulinbehandlung in hoher Dosis (mittlere Tagesdosis 90 I.E.) nach sekundärem Therapieversagen unter maximaler Dosierung von Sulfonylharnstoffen und ungenügender glykämischer Kontrolle	k. A.
FPG: Nüchtern-Plasma-Glukose; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; I.E.: internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;				

Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich: Vildagliptin plus Insulin vs. Insulin plus Metformin

Vergleich Studie	Intervention Anzahl Patienten	Brückenkompator Anzahl Patienten
Metformin plus Insulin vs. (Placebo +) Insulin		
Civera 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin 850 mg 2-mal täglich (nach Frühstück und nach Abendessen) + NPH-Insulin 1-mal abends ▪ N = 12 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NPH-Insulin 2-mal täglich ▪ N = 13
Dosierung Insulin		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierungen wurden bei Visiten patientenindividuell und nach Ermessen eines Endokrinologen auf Basis der Blutglukosetests und dem Vorhandensein von Hypoglykämien angepasst (ohne spezifischen Algorithmus). ▪ Anpassung bzw. Wechsel des Insulintyps oder -regimes waren nicht vorgesehen. ▪ Zentrales Ziel war der Erhalt einer basalen Blut-Glukose < 110 mg/dL ▪ Zentrales Ziel war der Erhalt einer basalen Blut-Glukose < 110 mg/dL und < 120 mg/dL vor dem Abendessen. 		
Vähätalo 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin 2500 mg/d (oder maximal verträgliche Dosis) + NPH oder Lente Insulin (abends) ▪ N = 26 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NPH oder Lente Insulin 2-mal täglich ▪ N = 11
Dosierung Insulin		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulindosis wurde zu den Visiten patientenindividuell auf Basis von Nüchtern-Serum/Plasma Glukose und Selbstbestimmungstests angepasst ▪ Anpassung bzw. Wechsel des Insulintyps oder -regimes waren nicht vorgesehen. 		
Yilmaz 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin 1700 mg/d + Insulin 2-mal täglich (Mischinsulin mit 30 % Insulin Aspart plus 70 % NPH-Insulin) ▪ N = 17 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulin 2-mal täglich (Mischinsulin mit 30 % Insulin Aspart plus 70 % NPH-Insulin) ▪ N = 19
Dosierung Insulin		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung wurde auf Basis von Nüchtern- bzw. postprandialer Glukosewerte bei Visiten patientenindividuell bestimmt und angepasst ▪ Anpassung bzw. Wechsel des Insulintyps oder -regimes waren nicht vorgesehen. 		
Ryysy 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin 1000 mg 2-mal täglich (vor Frühstück und Abendessen) + NPH-Insulin (abends) ▪ N = 17 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NPH-Insulin 2-mal täglich ▪ N = 23
Dosierung Insulin		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten wurden geschult, Anpassungen der Insulin-Dosis auf Basis Blutglukose-Messungen zu Hause selbstständig durchzuführen (mit empfohlenem Algorithmus) ▪ Anpassung bzw. Wechsel des Insulintyps oder -regimes waren nicht vorgesehen. 		

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich: Vildagliptin plus Insulin vs. Insulin plus Metformin (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Intervention Anzahl Patienten	Brückenkompator Anzahl Patienten
Metformin plus Insulin vs. (Placebo +) Insulin		
Mäkimattila 1999	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin 2000 mg/d + NPH Insulin (abends) ▪ N = 13 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NPH-Insulin 2-mal täglich ▪ N = 13
Dosierung Insulin		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anpassung der Insulin-Dosierung basierend auf der Blutzucker-Selbstmessung (mit empfohlenem Algorithmus) ▪ Therapieziel: Nüchtern-Plasmaglukose < 108 mg/dL (HbA1c < 7,5 %) ▪ Anpassung bzw. Wechsel des Insulintyps oder -regimes waren nicht vorgesehen 		
Avilés-Santa 1999	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin (maximal verträgliche Dosis) + Insulin ▪ N = 22 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo + Insulin ▪ N = 23
Dosierung Insulin		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle Patienten erhielten mindestens zwei Insulin-Injektionen täglich; manche Patienten erhielten 70/30-Insulin und andere erhielten mittellang-wirkendes Insulin zweimal täglich in Kombination mit drei oder vier Injektionen mit kurz-wirkendem Insulin pro Tag (Baseline). ▪ Anpassung / Wechsel der patientenindividuellen Dosierung in Menge, Frequenz und Insulintyp bei jeder Visite. Dosisanpassungen wurden nur vom Studienpersonal vorgenommen. ▪ Ziel der Therapie: Normoglykämie (HbA1c ≤ 5,6 %) ohne schwere Hypoglykämien. 		
Douek 2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin 1000 mg (oder maximal verträgliche Dosis) 2-mal täglich + Insulin ▪ N = 92 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 2-mal täglich + Insulin ▪ N = 91
Dosierung Insulin		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten bekamen eine Insulin-Behandlung gemäß der lokalen Praxisroutine. Es wurde kein Standard-Protokoll für die Einstellung des Insulins spezifiziert. Ratschläge zur patientenindividuellen Dosisanpassung wurden bei Visiten und / oder durch telefonische Beratung. ▪ Anpassung bzw. Wechsel der patientenindividuellen Dosierung, des Insulintyps und -regimes war möglich. ▪ Ziel: Blutglukose vor dem Essen < 126 mg/dL ohne Hypoglykämie und mit HbA1c < 7 % 		
Giugliano 1993	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin 850 mg 2-mal täglich + Insulin 2-mal täglich ▪ N = 27 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo + Insulin 2-mal täglich ▪ N = 23
Dosierung Insulin		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Erhöhung der Dosis war nicht gestattet. Die Insulin-Dosis konnte patientenindividuell reduziert werden. ▪ Anpassung bzw. Wechsel des Insulintyps oder -regimes waren nicht vorgesehen. 		
HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; IE: internationale Einheit; N: Anzahl randomisierter Patienten; NPH: Neutral Protamin Hagedorn		

Tabelle 15: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – indirekter Vergleich: Kombination Vildagliptin plus Insulin vs. Insulin plus Metformin

Studie	Ausschlussgründe			
	Studiendesign	Population (Art der Vorbehandlung)	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Brückenkomparator
Civera 2008		●	●	●
Vähätalo 2007		●	●	●
Yilmaz 2007	●		●	●
Ryysy 2001		●	●	●
Mäkimmattila 1999		●	●	●
Aviles-Santa 1999				●
Douek 2005		●		●
Giugliano 1993			●	●
●: Ausschlussgrund				

Die Studie LAF237A23135 stellt die Verbindung zwischen dem Brückenkomparator Insulin (ohne Metformin) zu Vildagliptin plus Insulin her. Sie kann somit als Referenzstudie zur Einschätzung der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators zwischen den Studien betrachtet werden. Aus diesem Abgleich ergibt sich, dass in allen 8 Studien, die zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin plus Metformin eingeschlossen wurden, der jeweilige Brückenkomparator Insulin (ggf. plus Placebo) nicht vergleichbar zur Referenzstudie war.

In der Studie LAF237A23135 [14] war die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, d. h., Insulintyp, -frequenz bzw. Art der Insulintherapie durften nicht geändert werden und die Dosis des Insulins musste stabil gehalten werden (maximal 10 %-ige Steigerung der Dosis im Vergleich zu Baseline). Weitere Dosisanpassungen konnten lediglich im Rahmen von Notfallsituationen, z. B. beim Auftreten von Symptomen einer Hyperglykämie oder wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten vorgenommen werden. In allen 8 Studien (Civera 2008 [15], Vähätalo 2007 [16], Yilmaz 2007 [17], Ryysy 2001 [18], Mäkimmattila 1999 [19], Aviles-Santa 1999 [20], Douek 2005 [21], Giugliano 1993 [22]) war in der Behandlungszeit u. a. eine patientenindividuelle Optimierung der Insulindosis möglich. Da die Behandlung, die als Brückenkomparator betrachtet werden soll, in den jeweiligen Studienarmen offensichtlich unterschiedlich ist, liegt für den vorgelegten

indirekten Vergleich kein gemeinsamer Brückenkomparator vor, der die Ähnlichkeitsannahme erfüllt [23]. Der indirekte Vergleich ist demnach nicht adjustiert. Folglich kann das Ergebnis nicht interpretiert werden [24,25].

Des Weiteren sind die Studien zur Beantwortung der Fragestellung aus folgenden Gründen nicht geeignet:

- Eine der 8 Studien war keine RCT (Yilmaz 2007 [17]).
- Bei 5 Studien wurde die falsche Patientenpopulation untersucht, d. h. keine Patienten mit stabiler Insulindosis und unzureichender glykämischer Kontrolle (Civera 2008 [15], Vähätalo 2007 [16], Ryysy 2001 [18], Mäkimattila 1999 [19], Douek 2005 [21]).
- Bei 6 der 8 Studien war keine Anpassung des Insulintyps oder -regimes möglich (Civera 2008 [15], Vähätalo 2007 [16], Yilmaz 2007 [17], Ryysy 2001 [18], Mäkimattila 1999 [19], Giugliano 1993 [22]).

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.5.4 und 2.9.5.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.5.4 und 2.9.5.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung A4 zur Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) liegen keine relevanten Daten vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen (als gesichert anzunehmenden) geringen Zusatznutzen der Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) ableitet.

2.7 Fragestellung A5: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin

2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin (bis zum 19.02.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin (letzte Suche am 06.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin (letzte Suche am 05.02.2013)
- Studienliste zu Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin für indirekte Vergleiche (bis zum 16.11.2012 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Humaninsulin plus Metformin (letzte Suche am 05.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Humaninsulin plus Metformin (letzte Suche am 10.02.2013)

Eigene Recherchen:

- Bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden Studien zur Kombination von Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin gegenüber der vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin. Der pU identifizierte auch keine Studien, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1 des Dossiers.

2.7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Indikation Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin lagen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in dieser Fragestellung nicht belegt.

2.7.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination von Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Der pU gibt an, dass er mangels Daten keinen direkten und höchstens teilweise einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berechnen kann. Er postuliert, dass sich ein Zusatznutzen über RCTs mit anderen Komparatoren zeige, ohne diese Aussage zu belegen, und bemisst diesen mit „nicht quantifizierbar“.

2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Vildagliptin ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 16: 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, Glimepirid

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.9 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.9.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.2.1) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Vildagliptin zu untersuchen. Für die vorliegende Dossierbewertung werden ausschließlich die Ausführungen zum Zusatznutzen kommentiert.

Das Dossier bearbeitet 5 Fragestellungen zum Nachweis des Zusatznutzens, die sich gemäß den zugelassenen Indikationen wie folgt aufteilen:

- Monotherapie mit Vildagliptin (Fragestellung A1),
- Kombination Vildagliptin plus Metformin (Fragestellung A2),
- Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung A3),
- Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) (Fragestellung A4),
- Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin (Fragestellung A5).

Nachfolgend werden die Angaben im Dossier zu den 5 Fragestellungen separat kommentiert, und zwar in den Abschnitten 2.9.2 (Fragestellung A1), 2.9.3 (Fragestellung A2), 2.9.4 (Fragestellung A3), 2.9.5 (Fragestellung A4) und 2.9.6 (Fragestellung A5).

Der pU hat für alle 5 Fragestellungen zwar eine von der Festlegung des G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, führt die Bewertung jedoch ausschließlich gegen die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie durch. Die Angaben des pU zu der seiner Ansicht nach richtigen Vergleichstherapie werden daher nicht weiter kommentiert.

2.9.2 Kommentar zur Fragestellung A1: Monotherapie mit Vildagliptin

2.9.2.1 Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bestehende Zulassung

Vildagliptin ist zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Monotherapie angezeigt, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist [3].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt hilfsweise Sulfonylharnstoffe (Glimepirid oder Glibenclamid) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit stimmt er mit der Festlegung des G-BA überein, der für das vorliegende Anwendungsgebiet Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) festgelegt hat.

2.9.2.2 Fragestellung A1 und Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in den Modulen 4A (Abschnitten 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Bewertung soll auf Grundlage von patientenrelevanten Endpunkten und auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (und / oder Meta-Analysen) erfolgen. Die minimale Studiendauer beträgt 24 Wochen.

Die vom pU benannte Fragestellung ist größtenteils nachvollziehbar. Es ergeben sich Abweichungen hinsichtlich einzelner vom pU genannter Einschlusskriterien:

Population

Der pU benennt als relevante Population diejenige Patientengruppe, die gemäß Zulassung von Vildagliptin zur Behandlung mit der Monotherapie infrage kommt. Er macht jedoch keine weiteren Ausführungen zur Beschränkung der Studienpopulation auf Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.

Gemäß der Fachinformation von Metformin [26] existieren eine Reihe von Kontraindikationen (z. B. Störungen der Nierenfunktion, Leberinsuffizienz oder respiratorische und kardiale Insuffizienz), die mögliche Patientengruppen definieren, für die eine Therapie mit Metformin aufgrund von Gegenanzeigen nicht infrage kommt. Diese Patientengruppen sind abzugrenzen von der Population mit Metformin-Unverträglichkeit. Eine Metformin-Unverträglichkeit äußert sich insbesondere durch persistierende gastrointestinale Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Blähungen, Durchfälle), die bei etwa 5 %

der Patienten zum Absetzen der Medikation führen [27]. Wird eine andere als die zugelassene Patientenpopulation in Studien eingeschlossen, können diese Daten nur herangezogen werden, wenn die Übertragbarkeit der Ergebnisse durch einen Nachweis der Gleichwertigkeit der Effekte der betreffenden Patientenpopulationen erbracht wird. Denn es ist nicht ohne Weiteres anzunehmen, dass beispielsweise bei Patienten mit Störungen der Nierenfunktion oder bei Patienten, bei denen nicht tolerierbare Nebenwirkungen unter Metformin auftreten, das Nebenwirkungsspektrum bei anderen Medikamenten identisch zu denjenigen Patienten ist, die keine Nierenfunktionsstörung aufweisen oder Metformin vertragen. Generell ist davon auszugehen, dass Studien, in denen Arzneimittel außerhalb der in den Fachinformationen beschriebenen Zulassung eingesetzt werden, den Nutzen und / oder Schaden des Arzneimittels über- oder unterschätzen. Dies kann zu einer Fehleinschätzung des Nutzens und Schadens für Patientinnen und Patienten, die innerhalb der Zulassung behandelt werden, führen [25].

Endpunkte

Mit Ausnahme der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Gewichtsveränderung und Therapiezufriedenheit sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Gewichtsveränderung und Therapiezufriedenheit siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [28] bzw. Linagliptin (A12-11) [29].

Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Es werden ausschließlich Studien berücksichtigt, die Patienten mit nachgewiesener Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin eingeschlossen haben.

2.9.2.3 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse (Fragestellung A1)

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dokuments.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.9.2.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Fragestellung A1)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.2.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien mit dem zu bewertendem Arzneimittel

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Um die relevanten Studien zur Monotherapie mit Vildagliptin zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte der pU auch durch.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergab sich folgender Mangel:

Es existieren in den Strategien mehrere Syntaxfehler, die so umgesetzt in der Datenbankoberfläche Ovid nicht zu den angegebenen Resultaten führen, sondern Fehlermeldungen hervorrufen (Beispiel: S.339, Zeile 9: LAF237*mp.: es fehlt ein Punkt). Die Trefferzahlen erscheinen hinsichtlich ihrer Größenordnung allerdings realistisch. Dies ist ein Hinweis darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung ist somit nicht zuverlässig möglich.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.

Aufgrund der Bestandsmarkt看wertung der Gliptine wurde im Vorfeld eine systematische Literaturrecherche zu allen zugelassenen Gliptinen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern durch das Institut durchgeführt. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde ein Abgleich mit den Ergebnissen dieser systematischen Literaturrecherche durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zur Monotherapie mit Vildagliptin identifiziert.

Studien zu indirekten Vergleichen

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zur Monotherapie mit Vildagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid) vorlag, hat er zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich eine separate Recherche zu dem Brückenkomparator Gliclazid durchgeführt.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich leichte Mängel, die aber die Vollständigkeit des Suchergebnisses nicht in Frage stellen.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern für die Suche nach Studien für den indirekten Vergleich durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Zusammenfassung

Auf eine weitere Vollständigkeitsprüfung wurde verzichtet, da alle Studien, die der pU für den indirekten Vergleich heranzieht für die vorliegende Fragestellung ungeeignet sind (siehe Abschnitt 2.3.1).

2.9.2.4.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.1.1.4, 4.3.2.1.1.4, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Direkte Vergleiche

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien der Monotherapie mit Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Indirekte Vergleiche

Der pU legt einen indirekten Vergleich der Monotherapie mit Vildagliptin gegenüber Glimepirid vor, mit dem Brückenkomparator Gliclazid. Auf der Seite der Intervention (Vildagliptin Monotherapie) schließt der pU die Studie LAF237A2310 [5] ein. Auf der Komparator-Seite (Glimepirid) identifiziert der pU 2 aus seiner Sicht relevante Studien für den indirekten Vergleich (GUIDE [6], Kaneko 1993 [7]). Allerdings sind alle 3 Studien, wie in Abschnitt 2.3.1 ausführlich beschrieben, für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ungeeignet.

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Monotherapie mit Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

2.9.2.5 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A1)

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens der Monotherapie mit Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

2.9.2.1 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A1)

Da der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich irrelevant ist, sind auch die Ausführungen des pU zu den entsprechenden Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen die Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

2.9.2.2 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Fragestellung A1)

Im Dossier des pU wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet keine nicht randomisierten Studien herangezogen.

2.9.2.3 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Fragestellung A1)

Im Dossier des pU wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

2.9.2.4 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Fragestellung A1)

2.9.2.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in Modul 4A in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene Studien. Keine der vom pU vorgelegten Studien sind geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen der Monotherapie mit Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen (siehe Abschnitt 2.3.1). Daher wird die Einschätzung des pU an dieser Stelle nicht weiter kommentiert.

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

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Im Dossier wird beschrieben, dass die eingeschlossenen Studien aus Sicht des pU eine als sehr hoch einzuschätzende Aussagekraft haben und damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet seien. Der pU kann mangels Daten keinen direkten und nur teilweise einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berechnen. Er postuliert, dass sich ein Zusatznutzen über RCTs mit anderen Komparatoren zeige, ohne diese Aussage zu belegen, und bemisst diesen mit „nicht quantifizierbar“.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellung geeignet sind. Somit sind auch die Angaben des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwerten (siehe Abschnitt 2.3.1).

2.9.2.5 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Fragestellung A1)

2.9.2.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des indirekten Vergleiches (Monotherapie mit Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie) mit dem Fehlen von direkten Vergleichsstudien. Dies ist nachvollziehbar. Die vom pU eingeschlossenen Studien eignen sich jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung (siehe Abschnitt 2.3.1).

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien bzw. weitere Untersuchungen vorgelegt. Es findet sich daher auch keine Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien oder weiterer Untersuchungen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.9.2.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

2.9.3 Kommentar zur Fragestellung A2: Kombination Vildagliptin plus Metformin

2.9.3.1 Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bestehende Zulassung

Die Kombination Vildagliptin plus Metformin ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist [3].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU zieht für seine Bewertung hilfsweise Sulfonylharnstoffe (Glimepirid oder Glibenclamid) plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Er stimmt damit mit der Festlegung des G-BA überein, der für das Anwendungsgebiet Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin festgelegt hat.

2.9.3.2 Fragestellung A2 und Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in den Modulen 4A (Abschnitten 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Bewertung soll auf Grundlage von patientenrelevanten Endpunkten und auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (und / oder Meta-Analysen) erfolgen. Die minimale Studiendauer beträgt 24 Wochen.

Die vom pU benannte Fragestellung ist größtenteils nachvollziehbar. Es ergeben sich Abweichungen hinsichtlich einzelner vom pU genannter Einschlusskriterien:

Endpunkte

Mit Ausnahme der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Gewichtsveränderung und Therapiezufriedenheit sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Gewichtsveränderung und Therapiezufriedenheit siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [28] und Linagliptin (A12-11) [29].

Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Es werden nur patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung betrachtet.

2.9.3.3 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse (Fragestellung A2)

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und –analyse nicht kommentiert.

2.9.3.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Fragestellung A2)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.3.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien mit dem zu bewertendem Arzneimittel

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern

Die Suchstrategien sind identisch zu denen in Anwendungsgebiet A1 (einschließlich Recherchedatum). Die identifizierten Mängel der Suchstrategien werden deshalb nicht noch einmal aufgeführt.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.

Aufgrund der Bestandsmarkt看wertung der Gliptine wurde im Vorfeld eine systematische Literaturrecherche zu allen zugelassenen Gliptinen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern durch das Institut durchgeführt. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde ein Abgleich mit den Ergebnissen dieser systematischen Literaturrecherche durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zur Kombination Vildagliptin plus Metformin identifiziert.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Im vorliegenden Dossier hat der pU zur Ergänzung nicht randomisierte Studien zu Vildagliptin plus Metformin aufgeführt. Der pU hat dabei auf eine systematische Aufarbeitung mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern verzichtet. Die Informationsbeschaffung des pU ist zur Beantwortung der für die

Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen nicht geeignet und wird deshalb nicht weiter betrachtet (siehe Abschnitt 2.9.3.7).

Weitere Untersuchungen

Im vorliegenden Dossier hat der pU zur Ergänzung eine Auswertung (IMS-Analyse) zu Vildagliptin plus Metformin aufgeführt. Der pU hat dabei auf eine systematische Aufarbeitung mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern verzichtet. Die Informationsbeschaffung des pU ist zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.9.3.8) und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.9.3.4.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.1.1.4, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU schließt 4 direkt vergleichende Studien ein (LAF237A2308 [9], LAF237ADE06T [10], LAF237AFR03 [11] und Jeon 2011 [12]). Allerdings sind diese Studien, wie in Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Bewertung ausführlich beschrieben, für die Fragestellung nicht relevant.

In der Gesamtschau liegen keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Vildagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.9.3.5 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A2)

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Vildagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

2.9.3.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A2)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination Vildagliptin plus Metformin herangezogen.

2.9.3.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Fragestellung A2)

Die Angaben des pU zu nicht randomisierten vergleichenden Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.2) des Dossiers.

Der pU legt eine nicht randomisierte Studie (LAF237A2403) zum Vergleich von Vildagliptin plus Metformin gegen Sulfonylharnstoffe plus Metformin vor, um Erfahrungen aus dem

Praxisalltag zu ergänzen. Er hat dabei auf eine systematische Aufarbeitung mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern verzichtet. Er selbst leitet keinen Zusatznutzen auf Basis dieser Studie ab. Die Angaben des pU zu nicht randomisierten vergleichenden Studien werden daher nicht kommentiert.

2.9.3.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Fragestellung A2)

Die Angaben des pU zu weiteren Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3) des Dossiers.

Der pU legt eine retrospektive Datenbankanalyse zum Vergleich von DPP4-Inhibitoren (mit oder ohne Metformin) gegen Sulfonylharnstoffe (mit oder ohne Metformin) vor, um die Versorgungssituation in Deutschland abzubilden. Er hat dabei auf eine systematische Aufarbeitung mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern verzichtet. Er selbst leitet keinen Zusatznutzen auf Basis dieser Untersuchung ab. Die Angaben des pU zu weiteren Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.

2.9.3.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Fragestellung A2)

2.9.3.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in Modul 4A in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise jeweils auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Studien sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Angaben des pU werden daher nicht kommentiert.

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

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse zum Zusatznutzen der Kombination Vildagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimепirid plus Metformin auf randomisierten kontrollierten Studien basieren und damit als gesichert angesehen werden können. Insgesamt beansprucht der pU einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellung geeignet

sind. Somit sind auch die Angaben des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwerten. Nähere Ausführungen dazu sind den Abschnitten 2.4.1 und 2.4.2 zu entnehmen.

Es finden sich darüber hinaus Angaben im Dossier zu weiteren Untersuchungen und systematischen Übersichten, die Vildagliptin anderen DPP-4-Inhibitoren gegenüberstellen sollen. Diese Gegenüberstellung ist für die vorliegende Fragestellung irrelevant und wird nicht weiter betrachtet.

2.9.3.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Fragestellung A2)

2.9.3.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination von Vildagliptin plus Metformin im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgelegt.

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

Im Dossier des pU (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.2) wurde eine nicht randomisierte Kohortenstudie sowie eine retrospektive Datenbankanalyse ergänzend dargestellt. Der pU begründet dies damit, dass die Studien die Therapie im Alltag sowie die tatsächliche Versorgungssituation abbilden.

Die Angaben des pU zu diesen Untersuchungen sind zur Bewertung des Zusatznutzens der Kombination von Vildagliptin plus Metformin grundlegend nicht geeignet (siehe Abschnitte 2.9.3.7 und 2.9.3.8).

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.9.3.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

2.9.4 Kommentar zur Fragestellung A3: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff

Bestehende Zulassung

Die Kombination von Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff ist indiziert für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist [3].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt hilfsweise Humaninsulin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid). Der pU stimmt damit nur teilweise mit der Festlegung des G-BA überein, der Humaninsulin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin festgelegt hat. In der Fragestellung des pU wird demnach der Vergleich gegenüber Humaninsulin ohne Sulfonylharnstoff nicht abdeckt. Er begründet diese Abweichung nicht.

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden Studien zur Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie und auch keine Studien, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind. Er postuliert, dass sich ein Zusatznutzen über RCTs mit anderen Komparatoren zeige, ohne diese Aussage zu belegen, und bemisst diesen mit „nicht quantifizierbar“. Dem wird nicht gefolgt, da keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination von Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff vorgelegt wurde und sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Indikation werden daher nicht weiter kommentiert.

2.9.5 Kommentar zur Fragestellung A4: Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)

2.9.5.1 Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bestehende Zulassung

Vildagliptin ist für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen [3].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zur Beantwortung der Fragestellung A4 zieht der pU Humaninsulin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Die für diese Fragestellung festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

Daraus ergibt sich eine Abweichung für die Teilfragestellung von Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) verglichen mit Humaninsulin in der Monotherapie (ohne Metformin). Diese Abweichung begründet der pU nicht. Das Vorgehen des pU zur Bearbeitung der Fragestellung ist grundsätzlich nachvollziehbar. Studien mit Humaninsulin (ohne Metformin) werden jedoch nicht per se ausgeschlossen.

Für die Dossierbewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin ggfs. plus Metformin) herangezogen.

2.9.5.2 Fragestellung A4 und Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in den Modulen 4A (Abschnitten 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Bewertung soll auf Grundlage von patientenrelevanten Endpunkten und auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (und / oder Meta-Analysen) erfolgen. Die minimale Studiendauer beträgt 24 Wochen.

Die vom pU benannte Fragestellung ist größtenteils nachvollziehbar. Es ergeben sich Abweichungen hinsichtlich einzelner vom pU genannter Einschlusskriterien:

Vergleichstherapie

Der pU benennt Metformin plus Humaninsulin als Vergleichstherapie. Gemäß den Vorgaben des G-BA besteht die zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Indikation aus Humaninsulin

mit oder ohne Metformin (siehe Abschnitt 2.9.5.1). Der pU lässt somit die mögliche Vergleichstherapie Humaninsulin ohne Metformin unberücksichtigt.

Endpunkte

Mit Ausnahme der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Gewichtsveränderung und Therapiezufriedenheit sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Gewichtsveränderung und Therapiezufriedenheit siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [28] bzw. Linagliptin (A12-11) [29].

Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Neben Studien mit der Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin sind auch Studien mit der Vergleichstherapie Humaninsulin ohne Metformin relevant.

2.9.5.3 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse (Fragestellung A4)

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.6.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.9.5.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Fragestellung A4)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.5.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien mit dem zu bewertendem Arzneimittel

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern

Die Suchstrategien (einschließlich Recherchedatum) sind identisch zu denen im Anwendungsgebiet A1 (Monotherapie mit Vildagliptin). Die identifizierten Mängel der Suchstrategien werden deshalb nicht noch einmal aufgeführt.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.

Aufgrund der Bestandsmarktbewertung der Gliptine wurde im Vorfeld eine systematische Literaturrecherche zu allen zugelassenen Gliptinen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern durch das Institut durchgeführt. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde ein Abgleich mit den Ergebnissen dieser systematischen Literaturrecherche durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) identifiziert.

Studien zu indirekten Vergleichen

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zu Vildagliptin plus Insulin gegenüber (der vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie) Humaninsulin plus Metformin vorlag, hat er zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich eine separate Recherche zu Metformin durchgeführt.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Um relevante Studien zum indirekten Vergleich zu identifizieren, führte der pU eine bibliografische Literaturrecherche durch.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich leichte Mängel, die aber die Vollständigkeit des Suchergebnisses nicht in Frage stellen.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel:

Leichte Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für das ICTRP Search Portal. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 721 Treffer (619 Studien), im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 699 Treffern. Diese Differenz kann man nicht durch die 3 Monaten Unterschied in der Recherche erklären, zumal

eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum vom 10.02.2013 bis 23.05.2013 nur 14 neue Einträge (14 Studien) ergab.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den indirekten Vergleich unvollständig ist.

Auf eine weitere Vollständigkeitsprüfung wurde verzichtet, da alle Studien die der pU auf der Komparator-Seite des indirekten Vergleiches heranzieht, grundlegend nicht für den indirekten Vergleich geeignet sind (siehe detaillierte Beschreibungen in Abschnitt 2.6.1).

2.9.5.4.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.1.1.4, 4.3.2.1.1.4, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU bearbeitet diese Fragestellung über einen direkten sowie einen indirekten Vergleich. So schließt er eine Studie für den direkten Vergleich ein (LAF237A23135 [14]). Für den indirekten Vergleich schließt er insgesamt 9 Studien ein (LAF237A23135 [14], Civera 2008 [15], Vähätalo 2007 [16], Yilmaz 2007 [17], Ryysy 2001 [18], Mäkimattila 1999 [19], Aviles-Santa 1999 [20], Douek 2005 [21] und Giugliano 1993 [22]). Allerdings sind, wie in Abschnitt 2.6.1 ausführlich beschrieben, die sowohl für den direkten als auch den indirekten Vergleich vorgelegten Studien nicht geeignet bzw. für die Fragestellung nicht relevant.

In der Gesamtschau liegen weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich relevante Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.9.5.5 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A4)

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

2.9.5.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A4)

Da der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich irrelevant ist, sind auch die Ausführungen des pU zu den entsprechenden Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen die Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

2.9.5.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Fragestellung A4)

Im Dossier des pU wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet keine nicht randomisierten Studien herangezogen.

2.9.5.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Fragestellung A4)

Im Dossier des pU wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

2.9.5.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Fragestellung A4)

2.9.5.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in Modul 4A in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene Studien. Die vorgelegten Studien sind jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet (siehe 2.6.1). Die Ausführungen des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

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

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse zum Zusatznutzen auf randomisierten kontrollierten Studien basieren und damit als gesichert angesehen werden können. Insgesamt beansprucht der pU einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellung geeignet sind. Somit sind auch die Angaben des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwenden. Nähere Ausführungen dazu sind dem Abschnitt 2.6.1 zu entnehmen.

2.9.5.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Fragestellung A4)

2.9.5.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des indirekten Vergleiches (Vildagliptin plus Insulin gegenüber Humaninsulin plus Metformin) mit dem Fehlen von direkten Vergleichsstudien.

Die vom pU eingeschlossenen Studien eignen sich jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht für einen indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.6.1).

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

Im Dossier des pU wurden für diese Fragestellung keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.9.5.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

2.9.6 Kommentar zur Fragestellung A5: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin

Bestehende Zulassung

Die Kombination von Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin ist indiziert für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führt [3].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt hilfsweise Humaninsulin plus Metformin. Der pU stimmt damit nur teilweise mit der Festlegung des G-BA überein, der Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) festgelegt hat. In der Fragestellung des pU wird demnach der Vergleich gegenüber Humaninsulin ohne Metformin nicht abdeckt. Er begründet diese Abweichung nicht.

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden Studien zur Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin gegenüber der vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie und auch keine Studien, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind. Er postuliert, dass sich ein Zusatznutzen über RCTs mit anderen Komparatoren zeige, ohne diese Aussage zu belegen, und bemisst diesen mit „nicht quantifizierbar“. Dem wird nicht gefolgt, da keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination von Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin vorgelegt wurde und sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Indikation werden daher nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers. Der im Folgenden verwendete Begriff „orale Antidiabetika (OAD)“ schließt sowohl OAD als auch GLP-1-Agonisten ein.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt. Um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, ist Vildagliptin grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt. Die Zielpopulation soll sich laut pU auf 5 Indikationen beziehen:

- A1) Patienten mit einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin (Bezeichnung: Monotherapie mit Vildagliptin).
- A2) Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Vildagliptin plus Metformin).
- A3) Patienten, deren Blutzucker unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt (Bezeichnung: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff).
- A4) Patienten, deren Blutzucker unter einer Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)).
- A5) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin).

Obwohl gemäß Fachinformation eine Kombination mit Thiazolidindion möglich ist [3], hält der pU diese Kombination für nicht relevant und macht dazu keine Angaben. Dem kann das Institut folgen, da Glitazone – zu denen Thiazolidindion gehört – in Deutschland nicht mehr verordnungsfähig sind [4].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht u. a. durch die verhinderte Gewichtszunahme sowie die Verminderung von Hypoglykämien therapeutische Vorteile von Vildagliptin.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert nachvollziehbar, dass es an belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz des Typ-2-Diabetes mangelt.

Der pU legt eine IMS Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation in den 5 Indikationen zugrunde. Diese Studie des Unternehmens IMS Health erfasst Verschreibungsdaten zu mit verschiedenen Antidiabetika behandelten Patienten aus dem Zeitraum von Juni 2011 bis Mai 2012. Aus diesen detaillierten Daten soll sich die Anzahl der Typ-2-Diabetiker nach Medikationsstatus in Deutschland hochrechnen lassen. Die Gesamtzahl der diagnostizierten gesetzlich versicherten Typ-2-Diabetiker beträgt demnach rund 5,309 Millionen (Modul 3A des Dossiers, S. 64).

Bei der Ermittlung der Anzahl der Zielpopulation trifft der pU grundsätzlich die Annahme, dass eine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit von Metformin besteht, wenn Metformin nicht eingenommen wird. Das Gleiche gilt auch für Sulfonylharnstoff. Die in Frage kommende Zielpopulation für die einzelnen Indikationsgebiete wird vom pU wie folgt operationalisiert:

- A1) Für die Monotherapie mit Vildagliptin nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle und einer gleichzeitigen Kontraindikation von Metformin ein anderes OAD gegeben wird.
- A2) Für die Kombination Vildagliptin plus Metformin geht der pU davon aus, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin zusätzlich ein zweites OAD gegeben wird.
- A3) Für die Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff geht der pU – analog zu A2) – davon aus, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Sulfonylharnstoff zusätzlich ein zweites OAD gegeben wird. Die Schnittmenge Metformin + Sulfonylharnstoff ordnet der pU der Kombination Vildagliptin mit Metformin zu.
- A4) Für die Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels einer Insulinkombination oder -monotherapie ein weiteres OAD gegeben wird.
- A5) Für die Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin trifft der pU die analoge Annahme, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin und Sulfonylharnstoff zusätzlich ein drittes OAD gegeben wird.

Weiterhin erläutert der pU, dass im Mittel circa 1,4 % der Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren einen unerkannten Diabetes haben („Dunkelziffer“). Dazu zitiert der pU die Publikation Kurth (2012) [30].

Die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation laut pU ist Tabelle 17 zu entnehmen, die auch Patienten mit einem unerkannten Typ-2-Diabetes berücksichtigt. Allerdings ist unklar, in welcher Höhe der pU den GKV-Anteil annimmt.

Tabelle 17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Indikation	Operationalisierung	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Monotherapie mit Vildagliptin	OAD ^a	601 655 ^b
Vildagliptin plus Metformin	Metformin + OAD	860 182 ^b
Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff	Sulfonylharnstoff + OAD ^a	35 674 ^b
Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)	Summe	488 303
	Davon: Insulin + OAD ^a	77 366 ^b
	Insulin + Metformin (+ OAD)	410 937 ^b
Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD	93 728 ^b
a: außer Metformin		
b: Angabe des pU		
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, OAD: orales Antidiabetikum, pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Bewertung des Instituts

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist es nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Insbesondere für die einzelnen Indikationen ist es schwierig, ausschließlich mithilfe der Veröffentlichungen die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln.

Für die IMS-Daten weist der pU jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie. Diese Intransparenz ist als kritisch anzusehen. Die Annahme, dass eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin bzw. Sulfonylharnstoff besteht, wenn Metformin bzw. Sulfonylharnstoff nicht eingenommen wird, führt wahrscheinlich zu einer Überschätzung in den davon betroffenen Indikationen. Die vom pU genannte Dunkelziffer ist nachvollziehbar. Insgesamt sind die für die 5 Indikationen angegebenen Anzahlen der GKV-Patienten in der Zielpopulation in ihrer Größenordnung plausibel.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU vermutet, dass die Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland in Zukunft steigt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Diese Dossierbewertung stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Vildagliptin für die 5 vom pU betrachteten Indikationen auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ ein (siehe Abschnitt 2.8).

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Unter Sulfonylharnstoffen versteht der pU in diesem Abschnitt ausschließlich Glimепirid; zu Glibenclamid macht er keine Angaben.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt korrekt an, dass täglich 2 Tabletten Vildagliptin in allen Indikationen außer in der Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff (eine Tablette täglich) eingenommen werden. Für Metformin und Glimепirid sowie Insulin gibt der pU sowohl die Defined Daily Doses (DDD) als auch die zugelassenen Dosierungen nach Fach- und Gebrauchsinformation korrekt an.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Vildagliptin stellt der pU korrekt dar (Stand: Lauer-Taxe am 15.02.2013).

Der pU gibt an, dass im Jahr 2012 bei 1,5 % der verfügbaren Packungen von Glimепirid sowie bei 4,7 % der verfügbaren Packungen von Metformin der Rabatt nach §130a Absatz 3b Satz 1 SGB V entrichtet wurde. Aus diesem Grund verzichtet er auf den Abzug dieses Rabatts. Dem kann das Institut nicht folgen, da die wirtschaftlichste Packung (sprich mit dem höchsten Rabatt) innerhalb eines Wirkstoffs anzugeben ist. Nichtsdestotrotz sind die Kostenangaben für Metformin, Insulin und Glimепirid in ihrer Größenordnung plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellt der pU nachvollziehbar dar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet, dass von den 2 079 542 GKV-Patienten in der Zielpopulation 255 779 mit Vildagliptin behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Zielpopulation in den 5 Indikationen sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. Für die IMS-Daten weist der pU jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in ihrer Größenordnung plausibel.

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 Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.9, 3.1, 3.2, 4.2, und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

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

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Im Abschnitt 2.1.2 des Dossiers beschreibt der pU den Wirkmechanismus von Vildagliptin und von anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Die Angaben sind an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation. Darüber hinaus stellt der pU auch den internationalen Zulassungsstatus dar.

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

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Der pU zitiert in Abschnitt 3.4.1 die relevanten Abschnitte aus der Fachinformation (4.2 bis 4.7) von Vildagliptin [3].

Gemäß den Angaben des pU in Abschnitt 3.4.2 liegen keine Einschränkungen in der Zulassung vor [31].

Im Abschnitt 3.4.3 des Dossiers befindet sich eine deutsche Übersetzung der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („*proposed risk minimization activities*“). Die Angaben sind im Abgleich mit dem Risk Management Plan umfassend.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.4 des Dossiers zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, darunter zu erforderlichen Verlaufskontrollen, sind nachvollziehbar.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen [3]:

- Als Monotherapie:
 - bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.
- In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit
 - Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
 - einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,
 - einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.
- In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit
 - einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.
- Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Zusammenfassung – 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.

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

Der pU verwendet zur Einschätzung der Größe der Zielpopulation eine IMS Disease-Analyzer-Studie, welche die Gesamtzahl der diagnostizierten gesetzlich versicherten Typ-2-Diabetiker auf rund 5,309 Millionen hochrechnet. Für die Monotherapie mit Vildagliptin gibt der pU 601 655 GKV-Versicherten in der Zielpopulation an und für die Kombination Vildagliptin plus Metformin 860 182. Darüber hinaus beziffert der pU die Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff auf 35 674, die Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) auf 488 303 Patienten und die Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin auf 93 728 (Tabelle 19). Diese Angaben sind in ihrer Größenordnung plausibel. Jedoch weist der pU für die IMS-Daten die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie.

Tabelle 19: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Indikationen	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Monotherapie mit Vildagliptin	Typ-2-Diabetiker mit einer <u>Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin</u>	601 655 ^a	Die Angaben sind für die 5 Indikationen nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch bildet der pU die Unsicherheit in den Patientenzahlen nicht hinreichend ab.
Vildagliptin plus Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	860 182 ^a	
Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Sulfonylharnstoff-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt	35 674 ^a	
Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	488 303 ^a	
Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	93 728 ^a	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Monotherapie mit Vildagliptin			Die Kostenangaben sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Vildagliptin	Typ-2-Diabetiker mit einer <u>Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin</u>	662,40 ^a	
Sulfonylharnstoff ^b		41,41–174,56 ^a	
Kombination Vildagliptin plus Metformin			
Vildagliptin + Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	697,55–765,84 ^a	
Metformin + Sulfonylharnstoff ^b		76,06–277,50 ^a	
Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff			
Vildagliptin + Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Sulfonylharnstoff-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt	368,29–501,44 ^a	
Humaninsulin (+ ggf. Sulfonylharnstoff ^b)		354,09–799,92 ^a	
Kombination Vildagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)			
Vildagliptin + Insulin (+ ggf. Metformin)	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	975,08–1391,20 ^a	
Humaninsulin (+ ggf. Metformin)		350,65–731,62 ^a	
Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin			
Vildagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	729,82–931,26 ^a	
Humaninsulin (+ ggf. Metformin)		350,65–731,62 ^a	
a: Angaben des pU			
b: Unter Sulfonylharnstoff versteht der G-BA Glibenclamid und Glimperid; der pU betrachtet ausschließlich Glimperid.			
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Bei Patienten mit einer leichten Funktionsstörung der Niere (Kreatinin-Clearance \geq 50 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen oder mit einer Nierenerkrankung im Endstadium wird eine Dosis von 50 mg Vildagliptin einmal täglich empfohlen.“

Seltene Fälle von Leberfunktionsstörungen (einschließlich Hepatitis), im Allgemeinen asymptomatisch und ohne klinische Folgeerscheinungen, wurden berichtet. Die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. Vor Therapiebeginn und während der Behandlung ist die Leberfunktion zu überprüfen. Bei erhöhten Transaminasespiegeln sollten bis zur Normalisierung häufigere Kontrollen durchgeführt werden. Bei einem Anstieg von Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase auf das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs wird empfohlen Vildagliptin abzusetzen. Patienten, die Gelbsucht oder andere Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen Vildagliptin absetzen. Nach Normalisierung darf die Behandlung nicht wieder begonnen werden.

Bei Patienten, die in Kombination mit Sulfonylharnstoff behandelt werden, kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren.

Vildagliptin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III-IV, Typ-1-Diabetes oder diabetischer Ketoazidose nicht empfohlen.

Eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera wird empfohlen. Da nach Markteinführung im Rahmen der Spontanberichterstattung Fälle von akuter Pankreatitis als Nebenwirkung gemeldet wurden, sollten die Patienten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und Vildagliptin bei Verdacht abgesetzt werden.

Vildagliptin ist kein Substrat, Induktor oder Inhibitor für Cytochrom P (CYP) 450 Enzyme. CYP450-bedingte Interaktionen sind nicht wahrscheinlich. Ergebnisse aus Studien mit Pioglitazon, Metformin, Glibenclamid, Amlodipin, Ramipril, Valsartan oder Simvastatin, Digoxin oder Warfarin zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Die blutzuckersenkende Wirkung von Vildagliptin könnte durch bestimmte Wirkstoffe, einschließlich Thiaziden, Kortikosteroiden, Schilddrüsenarzneimitteln und Sympathomimetika verringert werden.

Vildagliptin darf während Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Falls eine Überdosierung erfolgt, werden supportive Behandlungsmaßnahmen empfohlen. Vildagliptin kann durch Dialyse nicht entfernt werden. Allerdings kann der Hauptmetabolit der Hydrolyse (LAY 151) mittels Hämodialyse entfernt werden.

Als identifizierte Risiken werden der Anstieg der Lebertransaminasen und das Auftreten von Angioödemem aufgeführt. Schwerwiegende Ereignisse werden jeweils mittels Fragebögen und Checklisten gezielt nachverfolgt und ihre Inzidenz in Langzeit-Beobachtungsstudien weiter untersucht.“

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 Teil 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 11.06.2013 [Zugriff: 19.06.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO_2013-06-11.pdf.
3. Novartis Pharma. Galvus: Fachinformation [online]. 10.2012 [Zugriff: 08.04.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage III: Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17.06.2010. Bundesanzeiger 2010; 62(175): 3855.
5. Novartis. A multicenter, double-blind, randomized, active controlled study to compare the effect of long term treatment with LAF237 50 mg bid to gliclazide up to 320 mg daily in drug naive patients with type 2 diabetes: final analysis; study no LAF237A2310; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
6. Scherthner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2004; 34(8): 535-542.
7. Kaneko T, Kaku K, Sakamoto N, Hotta N, Nakagawa S, Goto Y et al. Clinical evaluation of glimepiride (HOE490) in non-insulin dependent diabetes mellitus: a double-blind comparative study versus gliclazide [Japanisch]. Journal of Clinical Therapeutics and Medicines 1993; 9(5): 1145-1177.
8. Tessier D, Dawson K, Tetrault JP, Bravo G, Meneilly GS. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. Diabet Med 1994; 11(10): 974-980.
9. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the long-term effect of treatment with LAF237 50 mg bid to glimepiride up to 6 mg daily as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: study no LAF237A 2308; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
10. Ikfe Cro. Effect of adding vildagliptin on beta cell function and cardiovascular risk markers in patients with moderate metabolic control during metformin monotherapy: study CLAF237ADE06T; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
11. Novartis. Prospective, randomised, open-label study comparing over 6 months the clinical benefit on hypoglycaemia of vildagliptin versus another oral antidiabetic drug as add-on therapy in elderly patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin alone: study CLAF237AFR03; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

12. Jeon HJ, Oh TK. Comparison of vildagliptin-metformin and glimepiride-metformin treatments in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab J* 2011; 35(5): 529-535.
13. Sanofi Aventis. Amaryl: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 30.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Novartis. A 24-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of vildagliptin 50mg bid as an add-on therapy to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus: study no CLAF237A23135; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
15. Civera M, Merchante A, Salvador M, Sanz J, Martinez I. Safety and efficacy of repaglinide in combination with metformin and bedtime NPH insulin as an insulin treatment regimen in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79(1): 42-47.
16. Vähätalo M, Rönnemaa T, Viikari J. Recognition of fasting or overall hyperglycaemia when starting insulin treatment in patients with type 2 diabetes in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25(3): 147-153.
17. Yilmaz H, Gursoy A, Sahin M, Guvener Demirag N. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and rosiglitazone or insulin and acarbose in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2007; 44(4): 187-192.
18. Ryysy L, Yki-Järvinen H. Improvement of glycemetic control by 1 year of insulin therapy leads to a sustained decrease in sE-selectin concentrations in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(3): 549-554.
19. Mäkimattila S, Nikkilä K, Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(4): 406-412.
20. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131(3): 182-188.
21. Douek IF, Allen SE, Ewings P, Gale EAM, Bingley PJ. Continuing metformin when starting insulin in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2005; 22(5): 634-640.
22. Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, Minei A, Ceriello A, De Rosa N et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44(2): 107-112.
23. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

24. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 10.05.2013]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 18.06.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
26. Merck. Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2010 [Zugriff: 08.04.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel 2009; 4(1): 32-64.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin: erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-11 [online]. 29.11.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 144). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.
30. Kurth BM. Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55(8): 980-990.
31. European Medicines Agency. Galvus: European public assessment report; scientific discussion [online]. 2007 [Zugriff: 08.04.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000771/WC500020330.pdf.

Anhang A – Angaben zu Studienpopulation und Ergebnissen der Studie LAF237A2308

Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation der Studie LAF237A2308 finden sich in Tabelle 21.

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin vs. Therapiestrategie Glimепirid plus Metformin (Studie LAF237A2308)

Gruppe	Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin	Therapiestrategie Glimепirid plus Metformin
N	1562	1556
Alter [Jahre]: MW (SD)	58 (9)	58 (9)
Geschlecht [w / m]: %	46,9 / 53,1	46,1 / 53,9
Dauer Diabetes mellitus [Jahre]: MW (SD)	5,7 (5,2)	5,7 (5,0)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: MW (SD)	7,3 (0,7)	7,3 (0,7)
Ethnische Gruppe [Kaukasier/Andere]: %	87,3 / 12,7	86,3 / 13,7
Metformin Dosis zur Randomisation ^a		
Tägliche Metformin Dosis (mg)		
MW	1901,5	1887,2
SD	412,9	407,8
Min	1500	1500
Median	1700	1700
Max	3400	4500
Tägliche Metformin Dosis nach Kategorie: n (%)		
< 2000 mg	918 (58,8)	918 (59,0)
≥ 2000 mg	644 (41,2)	638 (41,0)
a: stabile Metformin Dosis mindestens 3 Monate vor Studienbeginn (mindestens 1500 mg täglich) MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung		

Abbildung 2 zeigt den Verlauf der absoluten HbA1c-Mittelwerte. Bei der Auswertung wurden fehlende Werte mittels LOCF ersetzt.

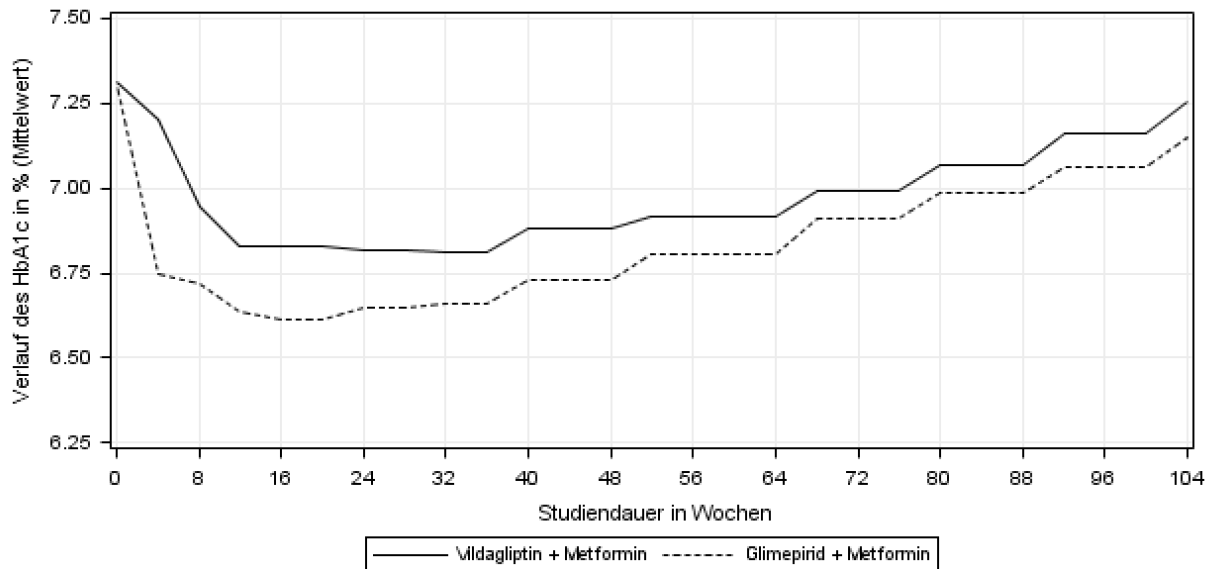


Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwert) während der 104-wöchigen Behandlungsphase in der Studie LAF237A2308 (ITT-Population, LOCF-Auswertung)

Die Ergebnisse der Studie LAF237A2308 sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 22 und Tabelle 23) dargestellt.

Tabelle 22: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin vs. Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin (Studie LAF237A2308)

Endpunktkategorie Endpunkt	Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin		Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin		Vildagliptin + Metf. vs. Glimepirid + Metf. RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	1553	11 (0,7) ^b	1546	6 (0,4)	1,80 [0,69; 4,66]; 0,331 ^c
Morbidität					
Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität (CCV) ^d					
Gesamt CCV Ereignisse	1553	59 (3,8)	1546	60 (3,9)	0,98 [0,69; 1,39]; 0,926 ^e
Kardiale Morbidität ^f	1553	42 (2,7)	1546	42 (2,7)	1,00 [0,65; 1,52]; > 0,999 ^e
Zerebrale Morbidität ^g	1553	32 (2,1)	1546	29 (1,9)	1,10 [0,67; 1,81]; 0,796 ^e
Nebenwirkungen					
Hypoglykämien					
Schwere Hypoglykämien ^h	Keine verwertbaren Daten				
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien ⁱ (Plasma Glukose < 56 mg/dL)	1553	35 (2,3)	1546	281 (18,2)	0,12 [0,09; 0,17] < 0,001 ^e
HbA1c-Veränderung	Angaben zum HbA1c-Wert im Studienverlauf siehe vorhergehende Abbildung 2				
Pankreatitis ^j	1553	6 (0,4)	1546	6 (0,4)	1,00 [0,32; 3,09]; > 0,999
Nierenfunktions- störung ^k	1553	97 (6,2)	1546	89 (5,8)	1,08 [0,82; 1,43]; 0,597 ^e
Gesamtrate UE ^l	1553	1291 (83,1)	1546	1335 (86,4)	-
Gesamtrate SUE ^l	1553	236 (15,2)	1546	253 (16,4)	0,93 [0,79; 1,09]; 0,38
Abbrüche wegen UE ^l	1553	130 (8,4)	1546	166 (10,7)	0,78 [0,63; 0,97]; 0,03
<p>a: Safety Population (SAF): definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation die mindestens eine Untersuchung nach Studienbeginn (post-baseline) hatten</p> <p>b: Im Dossier sind nur 7 Todesfälle angegeben. Dem Studienbericht ist jedoch zu entnehmen, dass weitere 4 Patienten nach Studienabbruch verstarben.</p> <p>c: Eigene Berechnung; Schätzer und KI asymptotisch, Peto Odds Ratio aufgrund der geringen Ereignisraten, Fisher's exakter Test für p-Wert.</p>					

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin vs. Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin (Studie LAF237A2308 (Fortsetzung))

d: Endpunkt mit einer Auswahl von a priori definierten HLGTS und PTs in den Bereichen AKS, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz dekompensiert, Tod, periphere Gefäßerkrankungen, Schlaganfall, Synkope, TIA; Ereignisse wurden bestätigt durch unabhängiges und verblindetes CCV Adjudizierungscommittee.
e: Eigene Berechnung: Schätzer und KI asymptotisch, Fisher's exakter Test für p-Wert.
f: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. Erhoben anhand MedDRA SOC „Herzkrankungen“
g: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. Erhoben anhand MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“
h: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar (vorliegende Operationalisierungen schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien umfassen auch solche Ereignisse, die Fremdhilfe [z.B. Familienmitglieder oder Freunde] benötigen, aber nicht notwendigerweise medizinische Maßnahmen.)
i: Nicht schwerwiegende Hypoglykämien sind symptomatische Hypoglykämien vom Grad 1 mit einem Plasmaglukosewert < 56 mg/dL, bei denen der Patient in der Lage ist sich selbst zu behandeln.
j: umfasst die folgenden MedDRA PTs: Pankreatitis, akute Pankreatitis und chronische Pankreatitis
k: MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“
l: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.
AKS: Akutes Koronarsyndrom; CCV: Cardiovascular and Cerebrovascular; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; HLG: High Level Group Term; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Metf.: Metformin; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischaemische Attacke; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin vs. Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin (Studie LAF237A2308)

Endpunktkategorie Endpunkt	Therapiestrategie Vildagliptin plus Metformin			Therapiestrategie Glimepirid plus Metformin			Vildagliptin + Metf. vs. Glimepirid + Metf. Differenz [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
Morbidität							
Symptomatik ^c	1322	18,22 (0,43)	0,15 (0,34)	1289	17,84 (0,41)	0,35 (0,34)	-0,20 [-1,14; 0,73]; 0,67 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36: PCS ^d	1347	48,48 (0,25)	20,45 (0,03)	1301	48,50 (0,26)	20,43 (0,03)	0,02 [-0,06; 0,09]; 0,68 ^b
SF-36: MCS ^d	1347	49,00 (0,32)	31,68 (0,04)	1301	49,40 (0,30)	31,66 (0,04)	0,03 [-0,08; 0,14]; 0,63 ^b
Ergänzender Endpunkt Körpergewicht							
Körpergewicht	1539	89,42 (0,46)	-0,26 (0,11)	1520	88,76 (0,46)	1,19 (0,11)	-1,45 [-1,74; -1,16]; < 0,001 ^b
<p>a: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen zu Studienbeginn und zu Studienende b: Adjustierte Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte resultieren aus ANCOVA-Modell (mit Behandlung als Faktor und Baseline-Skalen-Wert als Kovariate, bzw. Gewicht zur Baseline und gepooltem Zentrum als Kovariaten) c: gemessen über die Symptomskala DSC-r; höhere Werte zeigen eine höhere empfundene Krankheitslast (der physischen und psychischen Symptome, die im Zusammenhang mit Diabetes Mellitus Typ 2 und damit verbundenen Komplikationen entstehen) an. d: Höhere Werte zeigen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität an. DSC-r: Diabetes Symptom Checklist revised; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; Metf.: Metformin; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form (36) Health Survey</p>							

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (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 SGB V 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
Fritsche, Andreas	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenvertretern vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen.

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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?

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

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?