

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vildagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) hatte diese erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für folgendes Anwendungsgebiet beantragt: orale Zweifachkombinationstherapie von Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.12.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in einer oralen Zweifachkombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist.

Der G-BA hat für diese Indikation folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt Glimepirid als Sulfonylharnstoff.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt und erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz. Dabei gilt eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

Ergebnisse

Der pU legt 1 Studie (LAF237ADE08 – BENEFIT) vor, die Vildagliptin mit NPH-Insulin jeweils zusätzlich zu einer bestehenden Glimepirid-Therapie direkt verglich.

Bei der Studie BENEFIT handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie, die nach der Zulassung von Vildagliptin durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber Metformin, die trotz einer Behandlung mit einem

Sulfonylharnstoff über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und den Wirkstoff Glimepirid in stabiler Dosierung von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg) erhielten. Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Vildagliptin und NPH-Insulin jeweils zusätzlich zu der bestehenden Glimepirid-Therapie randomisiert. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Patientenrelevante Endpunkte der Studie waren Nebenwirkungen einschließlich Hypoglykämien. Es wurden keine Endpunkte zu diabetischen (mikro- oder makrovaskulären) Folgekomplikationen erhoben.

Vergleich unterschiedlicher Therapieregime

Die Patienten der Studie BENEFIT erhielten nach Randomisierung entweder 50 mg/Tag Vildagliptin (fixe Dosierung) oder NPH-Insulin. Dabei wurde die Insulindosis in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert der Patienten nach 2 oder 4 Wochen Behandlung erhöht. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde bei der Visite daran ausgerichtet, ob der innerhalb der letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage gemessene höchste Nüchternblutglukosewert mehr als 100 mg/dl betrug. War dies der Fall wurde die Insulindosis je nach Höhe des Wertes um 2 bis 8 IE/Tag gesteigert, falls unter der zuletzt angewandten Insulindosis keine Hypoglykämiesymptome und kein Nüchternblutglukosewert von 50 mg/dl oder darunter aufgetreten waren. Die Dosis konnte bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.

Es ist ersichtlich, dass nur im Insulinarm, nicht jedoch im Vildagliptinarm eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff mit Ausrichtung auf das Erreichen eines Blutzuckerzielwerts durchgeführt wurde. Die Studie BENEFIT stellt daher einen Vergleich von 2 Therapieregimen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) und nicht allein zweier Wirkstoffe dar.

Die Anpassung der Insulindosierung war starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternblutglukosewert ≤ 100 mg/dl) ausgerichtet und eine ausreichende Flexibilität des Arztes – auch bei angestrebter Normoglykämie – zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung in der Anlage der Studie BENEFIT nicht erkennbar. Durch das verwendete Therapieregime der blutzuckerzielwertgesteuerten Titration wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich stärker abgesenkt als im Vildagliptinarm. Die HbA1c-Mittelwertdifferenz [95 %-Konfidenzintervall] der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen beiden Behandlungsarmen beträgt nach 12 Wochen 0,27 [0,03; 0,51] und nach 24 Wochen 0,32 [0,06; 0,58] Prozentpunkte.

Aus diesem Grund ist es nicht sicher, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Sie können auch allein durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sein. Dies betrifft insbesondere die Endpunkte zu Hypoglykämien, da deren Auftreten vom HbA1c-Wert abhängt.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studie BENEFIT nicht sinnvoll zu interpretieren und daher ungeeignet, einen Zusatznutzen für die Kombination von Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff abzuleiten.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass selbst bei Berücksichtigung der Studie BENEFIT kein Zusatznutzen von Vildagliptin abgeleitet werden könnte. So zeigt sich bei keinem der als relevant zu bewertenden Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Vildagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 2 dargestellt bewertet:

Tabelle 2: Vildagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie^b	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in einer oralen Zweifachkombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff ^c	Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Die vorliegende erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezieht sich ausschließlich auf diese Indikation.</p> <p>b: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>c: 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</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.