

IQWiG-Berichte – Nr. 281

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

Dossierbewertung

Auftrag: A14-46
Version: 1.0
Stand: 25.02.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vildagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.12.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-46

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, Universität Tübingen, 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:

- Daniel Fleer
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Elke Hausner
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi
- 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	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	15
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	15
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	16
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	16
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	16
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	16
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	17
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	17
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	17
2.7.2.3.2 Studienpool	18
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	19
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	19
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	19
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	19
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	19

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	20
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	20
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	20
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	20
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	20
3	Kosten der Therapie	21
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	21
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	21
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	23
3.2.1	Behandlungsdauer	24
3.2.2	Verbrauch	24
3.2.3	Kosten.....	24
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile	24
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	24
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	26
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	26
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	26
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	27
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	27
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	28

5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
6	Literatur	31
	Anhang A – Ergebnisse der Studie LAF237ADE08 – BENEFIT	33
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Vildagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid.....	9
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid.....	10
Tabelle 5: Vildagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	15
Tabelle 6: Vildagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	27
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	28
Tabelle 9: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid.....	33
Tabelle 10: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid.....	34

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der der Studie BENEFIT (Mittelwert \pm Standardfehler).....	12
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	defined daily dose
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP	glucagon-like peptide
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HRI	Health Risk Institute
ICD	International Classification of Diseases
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NYHA	New York Heart Association
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vildagliptin gemäß § 35a Absatz 5 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. Der Auftrag des G-BA bezieht sich ausschließlich auf dieses Anwendungsgebiet. Die erste Bewertung des Wirkstoffs Vildagliptin wurde am 01.07.2013 veröffentlicht (Auftrag A13-16 [1]).

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.12.2014 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.

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

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

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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [2]
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 [3]).

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 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 Glimperid 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 Glimperid-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.

2.2 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.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz. Dabei gilt eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vildagliptin (bis zum 15.11.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Vildagliptin (letzte Suche am 05.11.2014)
- Suche in Studienregistern zu Vildagliptin (letzte Suche am 28.10.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Vildagliptin (letzte Suche am 15.12.2014)
- Suche in Studienregistern zu Vildagliptin (letzte Suche am 15.12.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 1 direkt vergleichende Studie (LAF237ADE08 – BENEFIT [4,5]), die im folgenden BENEFIT genannt wird.

Diese Studie ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Vildagliptin in der Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Studiendesign der Studie BENEFIT

Relevante Informationen zur Studie BENEFIT sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LAF237ADE08 BENEFIT	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Metformin-Kontraindikation oder -Intoleranz und unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c \geq 7,0 % bis \leq 8,5 %) unter einer SU-Therapie	jeweils in Kombination mit Glimepirid: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vildagliptin (N = 83)^b ▪ NPH-Insulin (N = 79) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Run-in-Phase: 1 Woche ▪ Behandlungsphase: 24 Wochen 	47 Studienzentren in Deutschland 08/2012 – 10/2013	primär: kombinierter Endpunkt (HbA1c, bestätigte Hypoglykämien und Körpergewicht), bestätigte Hypoglykämien sekundär: Nebenwirkungen, Hypoglykämien
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: In der Gesamtstudienpopulation, die der Auswertung zugrunde liegt (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde zwar randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; N: Anzahl randomisierter Patienten; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SU: Sulfonylharnstoff; vs.: versus</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid

Studie	Intervention	Vergleich
LAF237ADE08 BENEFIT	Vildagliptin 50 mg, oral 1-mal täglich + Glimepirid 4 mg, 1-mal täglich ^a (oder maximal verträgliche Dosis bis 4 mg)	NPH-Insulin, subkutan 1-mal täglich + Glimepirid 4 mg, 1-mal täglich ^a (oder maximal verträgliche Dosis bis 4 mg) <u>Insulin-Dosierung</u> <i>Titration, Dosiserhöhung:</i> ▪ Anfangsdosis ^b : 0,3 – 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag ▪ zielwertbasierte Titration anhand der Nüchternblutglukose nach folgendem Schema zur Dosiserhöhung ^c : ▫ > 100 mg/dl – ≤ 120 mg/dl: 2 IE/Tag ▫ > 120 mg/dl – ≤ 140 mg/dl: 4 IE/Tag ▫ > 140 mg/dl – ≤ 160 mg/dl: 6 IE/Tag ▫ > 160 mg/dl: 8 IE/Tag <i>Entscheidungsbasis Dosiserhöhung^d:</i> ▪ höchster Nüchternblutglukosewert > 100 mg/dl (> 5,5 mmol/L) ▪ keine Hypoglykämiesymptome oder Nüchternblutglukosewert ≤ 50 mg/dl unter der letzten Insulindosis <i>Dosisreduktion und Abbruch der Medikation:</i> ▪ Dosis konnte bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden. ▪ Abbruch der Studienmedikation bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien (d. h.: 2 ungeklärte Hypoglykämien mit benötigter Fremdhilfe oder > 3 symptomatische Hypoglykämien/Woche)
	Vorbehandlung: ▪ 12 Wochen vor Randomisierung waren keine Antidiabetika mit Ausnahme von Sulfonylharnstoff erlaubt. ▪ Sulfonylharnstoff für mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn, davon Glimepirid für mindestens 4 Wochen vor Visite 1 in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg) in stabiler Dosierung.	
<p>a: Die Glimepirid Dosierung sollte während der gesamten Studie unverändert aufrechterhalten werden. b: Anfangsdosis in Abhängigkeit vom BMI: Gabe von 0,3 IE/kg bei einem BMI < 25 kg/m² und 0,4 IE/kg bei einem BMI ≥ 25 kg/m² c: Dosiserhöhung nach 2 und 4 Wochen Behandlung, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes d: Nüchternblutglukosewerte basierend auf der Selbstmessung der Patienten innerhalb der letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage BMI: Body-Mass-Index; d. h.: das heißt; IE: Internationale Einheit; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vs.: versus</p>		

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.

Nach Angabe des pU wurde die Studie konkret für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V geplant und in Deutschland durchgeführt. 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 (glykiertes Hämoglobin[HbA1c]-Wert zur ersten Visite $\geq 7,0\%$ und $\leq 8,5\%$). Bei dem Sulfonylharnstoff musste es sich zudem seit mindestens 4 Wochen vor Visite 1 um den Wirkstoff Glimpirid in stabiler Dosierung von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg) handeln.

Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von 1 Woche und eine Behandlungsphase von 24 Wochen. Während der gesamten Studiendauer sollten alle Patienten ihre jeweilige Glimpiriddosis unverändert fortführen (weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt).

Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Vildagliptin und Neutrales-Protamin-Hagedorn(NPH)-Insulin jeweils zusätzlich zu der bestehenden Glimpirid-Therapie randomisiert.

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 (vorgesehene Titration abhängig vom Nüchternblutglukosewert). Im NPH-Insulinarm betrug die Anfangsdosis 0,3 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag, abhängig vom Body-Mass-Index. Dosiserhöhungen waren nach 2 und 4 Wochen Behandlung vorgesehen, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes. 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. Es ist somit nicht sicher, ob die in der Studie beobachteten Effekte allein auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind.

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.

Abbildung 1 zeigt die Veränderung des HbA1c-Werts in der Zielpopulation der Studie BENEFIT im Vergleich zum Ausgangswert und verdeutlicht den Effekt der unterschiedlichen Therapieregime in den Studienarmen.

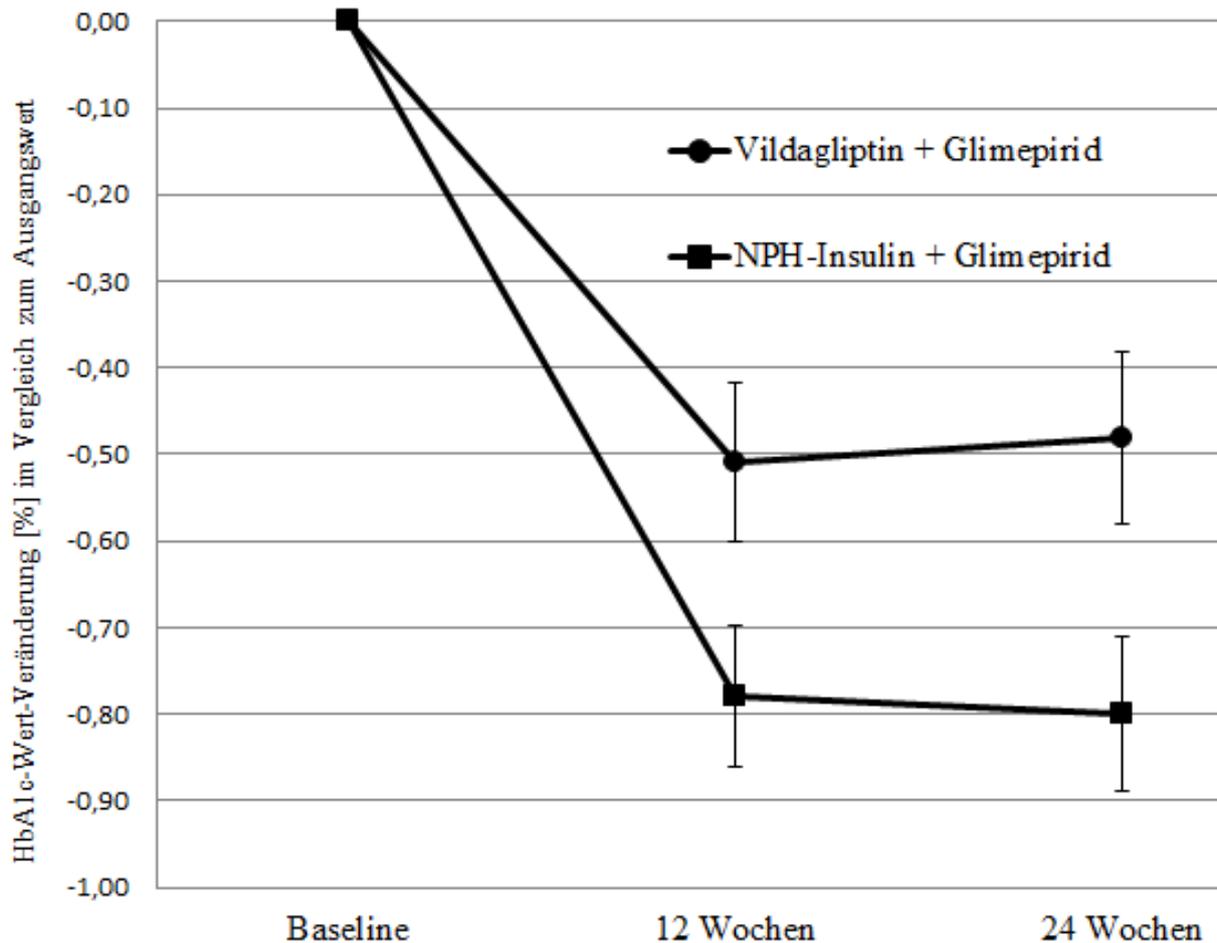


Abbildung 1: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der Studie BENEFIT (Mittelwert \pm Standardfehler)

Durch das verwendete Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten 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] Prozentpunkte².

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. Die Studie BENEFIT ist daher nicht geeignet, einen Zusatznutzen für die Kombination von Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff abzuleiten.

Dabei wird dem pU nicht in der Argumentation gefolgt, dass die beobachteten HbA1c-Unterschiede zwar statistisch signifikant seien, aber unterhalb der Schwelle von 0,3 Prozentpunkten lägen, die gemäß der europäischen Zulassungsbehörde EMA als klinisch relevant betrachtet wird [6]. Als irrelevant ist ein Unterschied im Sinne einer Äquivalenzfragestellung aber nur dann anzusehen, wenn das gesamte Konfidenzintervall des Gruppenunterschieds innerhalb des Irrelevanzbereichs von $\pm 0,3$ Prozentpunkten liegt. Dies ist aber, wie an den oben dargestellten Konfidenzintervallen zu erkennen, nicht der Fall. Unabhängig von der Frage, ob diese Schwelle als relevant für die vorliegende Fragestellung betrachtet wird, ist diese Bedingung in der Studie BENEFIT somit nicht erfüllt.

Insulindosis

Vor dem Hintergrund der beobachteten deutlichen Unterschiede bei den Änderungen des HbA1c-Wertes in beiden Studienarmen und über den gesamten Studienverlauf spielt es dann auch keine Rolle, wie hoch die am Studienende applizierte durchschnittliche Insulindosis liegt. Diese wird vom pU als niedrig eingestuft. Zudem sei die Titration während der gesamten Studie laut Studienprotokoll explizit unter Maßgabe der Vermeidung von Hypoglykämien erfolgt. Der pU legt zusätzlich für hypoglykämische Ereignisse Analysen ab Woche 5 vor, die zeigen sollen, dass der Effekt auch unter Ausklammerung der Anfangsphase stabil bleibe. Diese Argumente spielen jedoch insofern keine Rolle, als sich der Unterschied im HbA1c-Verlauf zwischen den Behandlungsarmen über den gesamten Studienzeitraum zeigt und damit die Interpretation der Studienergebnisse – insbesondere zu Hypoglykämien – nicht möglich ist, auch nicht mithilfe der vorgelegten Analysen ab Woche 5. Dabei war es den Prüfarzten auch nach Woche 4 über den gesamten Studienverlauf möglich, die Insulindosis zu erhöhen. Dass die unterschiedlichen Therapiestrategien in der Studie auch umgesetzt wurden, zeigt sich zudem darin, dass bei 71 % der Studienteilnehmer im Insulinarm die Insulindosis im Lauf der Studie mindestens einmal erhöht wurde.

² Eigene Berechnungen basierend auf vorhandenen Angaben. Der pU legt in Modul 4 für den 24-Wochen-Zeitpunkt einen – in der Studienplanung nicht vorgesehenen – adjustierten Wert vor, der aber nur geringfügig abweicht: 0,29 [0,04; 0,55] Prozentpunkte.

Eignung des Blutzuckerzielwertes für die eingeschlossenen Patienten

Wie bereits dargestellt, erfolgte in der Studie BENEFIT keine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes. Es befand sich in der Studie jedoch ein großer Teil von Patienten, bei denen der in der Studie vorgegebene normnahe Nüchternblutglukosewert möglicherweise kein optimales Therapieziel darstellt. So waren z. B. 60 % der Patienten der Studie BENEFIT 65 Jahre und älter. Gleichzeitig hatte die Hälfte der Teilnehmer einen HbA1c-Ausgangswert von maximal 7,60 %.

Der pU stellt daher zusätzlich Ergebnisse der Subpopulation der Patienten mit $\text{HbA1c} \geq 7,5$ % zu Studienbeginn dar, die aus seiner Sicht aufgrund des Blutzucker-Zielkorridors der Nationalen Versorgungsleitlinie generell als behandlungsbedürftig anzusehen seien [7]. Unabhängig davon, ob man dieser Argumentation folgt, zeigt sich auch für diese Teilpopulation ein deutlicher Unterschied bei der Änderung des mittleren HbA1c-Wertes zwischen den Studienarmen, der noch stärker ausgeprägt ist als bei der Gesamtpopulation: nach 12 Wochen 0,33 und nach 24 Wochen 0,38 Prozentpunkte³. Daher ist auch diese Auswertung, genauso wie die der Gesamtstudienpopulation, als ungeeignet für die Nutzenbewertung zu betrachten.

Fazit

Insgesamt stellt die Studie BENEFIT einen Vergleich von 2 Therapieregimen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) und nicht allein zweier Wirkstoffe dar. Die beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes in der Insulin-Gruppe ist mit einem höheren Hypoglykämierisiko verbunden, und ein wiederum damit verbundener Einfluss auf die beobachtete Hypoglykämierate unter Insulin im Vergleich zur Vildagliptin-Gruppe ist nicht auszuschließen. Somit bleibt der substanzspezifische Effekt insbesondere auf Hypoglykämien unklar.

Insgesamt lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime die Ergebnisse der Studie BENEFIT nicht sinnvoll interpretieren.

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

³ Eigene Berechnungen basierend auf vorhandenen Angaben. Der pU legt in Modul 4 für den 24-Wochen-Zeitpunkt einen – in der Studienplanung nicht vorgesehenen – adjustierten Wert vor, der aber nur geringfügig abweicht: 0,36 [-0,01; 0,72] Prozentpunkte.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff liegen keine geeigneten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der vorgelegten Ergebnisse der Studie BENEFIT einen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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>		

Die Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die Anwendung von Vildagliptin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in einer oralen Zweifachkombinationstherapie mit 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 [8].

Der pU benennt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) und gegebenenfalls nur Therapie mit Humaninsulin

Er folgt damit der Festlegung des G-BA und wählt in seiner Fragestellung in Modul 4 in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers Glimepirid als Sulfonylharnstoff. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Vildagliptin in der Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten zu zeigen, 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 Vergleich soll gegenüber NPH-Insulin plus Glimepirid mit Bezug auf patientenrelevante Endpunkte durchgeführt werden. Die Bewertung soll auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien erfolgen. In seinen Ein- und Ausschlusskriterien legt der pU zusätzlich eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen fest.

Der Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien wird bis auf wenige Punkte gefolgt. Diese sind nachfolgend aufgeführt.

Der pU betrachtet in seiner Fragestellung, zusätzlich zur gesamten Zielpopulation auch eine Teilpopulation von Patienten, deren Ausgangs-HbA1c $\geq 7,5$ % liegt. Diese Population sei aufgrund der Nationalen Versorgungsleitlinie generell als behandlungsbedürftig anzusehen. Unabhängig davon, ob man dieser Argumentation folgt, sind die vorgelegten Auswertungen

zu dieser Teilpopulation wie auch für die Gesamtpopulation für die vorliegende Bewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu dieser Teilpopulation werden daher nicht weiter kommentiert

Der pU stellt die aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch dar. Die Darstellung ist jedoch unvollständig. So werden beispielsweise in der Endpunktkategorie Morbidität keine Endpunkte zu diabetischen Folgekomplikationen wie kardiovaskuläre Morbidität aufgeführt. Gemäß Dossievorlage sind aber alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben und nicht nur solche, die in den relevanten Studien untersucht wurden. Eine weitere Kommentierung der vom pU ausgewählten Endpunkte entfällt, da keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff vorliegen.

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

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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3). Daher wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ergaben sich erhebliche Abweichungen bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für MEDLINE. Eine Überprüfung der Suchsyntax unter Berücksichtigung der vom pU angegebenen MEDLINE-Segmente ergab 640 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 522. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 05.11.2014 (Suche des pU) bis 09.12.2014 (eigene Suche) nur 8 neue Treffer ergab.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Die Suchstrategien des pU in ClinicalTrials.gov sowie im ICTRP Search Portal weisen einen Syntaxfehler auf. So fehlt bei den Suchen nach dem Wirkstoff eine OR-Verknüpfung ("*vildagliptin*" OR "*LAF*" "*LAF237*" OR "*Galvus*"). Die korrigierte Syntax erzielt in ClinicalTrials.gov 11 und im ICTRP Search Portal 7 zusätzliche Treffer.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU legt zum Nachweis des Zusatznutzens die Studie BENEFIT vor, in der Vildagliptin in Kombination mit Glimperid mit einer Kombination von NPH-Insulin mit Glimperid verglichen wurde. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Glimperid in

Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da sie 2 Therapieregime (Therapiestrategie plus Wirkstoff) und nicht allein zwei Wirkstoffe miteinander vergleicht. Dabei führt die beobachtete deutlich unterschiedliche Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes in beiden Behandlungsarmen dazu, dass sich die Ergebnisse der Studie nicht sinnvoll interpretieren lassen. Eine ausführliche Erläuterung der Ausschlussgründe ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff liegen keine geeigneten Daten vor. Die Angaben des pU werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 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 seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 auf die von ihm eingeschlossene Studie BENEFIT.

Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Daher werden die Angaben des pU nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 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.

Auf Basis der Studie BENEFIT beansprucht der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vildagliptin in Kombination mit Glimperid.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, da die vorgelegten Daten aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff herangezogen.

2.7.2.9.3 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.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU wird nicht kommentiert, da die vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff nicht geeignet sind.

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.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt worden. Laut Fachinformation ist Vildagliptin angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Dabei ist u. a. die Anwendung in einer oralen Zweifachkombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit einer maximal verträglichen Dosis eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist [8].

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf diese Zweifachkombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff (siehe Abschnitt 1.1).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Vildagliptin eine therapeutische Verbesserung mit sich bringt, da die Blutzuckerkontrolle effektiv und stabil ist. Daneben leiden bisher behandelte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 insbesondere unter Gewichtszunahme und Hypoglykämien. Verbesserungen in diesen Bereichen durch Vildagliptin steigern laut pU das Wohlbefinden der Patienten und damit auch die Therapieadhärenz.

3.1.3 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 Health Risk Institute (HRI)-Forschungsdatenbankanalyse für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation zugrunde. Die HRI-Forschungsdatenbank umfasst ca. 7 Millionen GKV-Versicherte aus 80 Betriebs- und Innungskrankenkassen. Daraus wurde laut pU eine für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe gebildet, stratifiziert nach Alters- und Geschlechtsverteilung gemäß dem Statistischen Bundesamt zum Stichtag 31.12.2011. (Die zugrunde liegende Quelle ist nicht im Dossier angegeben bzw. wurde nicht beigefügt.) Die auswertbare Stichprobengröße liegt bei etwa 3,9 Millionen Versicherten für das Jahr 2012 und 3,7 Millionen Versicherten für das Jahr 2013. Die HRI-Forschungsdatenbank enthält neben den Stammdaten Abrechnungsdaten zu Arzneimittelverordnungen sowie ambulante und stationäre Diagnosen.

Für die Berechnung der Zielpopulation legt der pU folgende 2 Einschlusskriterien fest:

- 1) Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2012 bis 30.06.2012 bzw. 01.01.2013 bis 30.06.2013 in der HRI-Forschungsdatenbank durchgehend beobachtbar waren.
- 2) Versicherte, die mindestens eine Verordnung eines antihyperglykämischen Medikaments im jeweiligen Beobachtungszeitraum erhalten haben.

Die Ergebnisse der Stichprobe wurden auf Ebene der Bundesländer nach Altersgruppen und Geschlecht gemäß der KM6-Statistik des Bundesgesundheitsministeriums zum Stichtag: 01.07.2012 bzw. 01.07.2013 standardisiert und auf einen Gesamtwert für die GKV hochgerechnet.

Daraus ergibt sich, dass die Anzahl der medikamentös behandelten Versicherten, die mindestens ein blutzuckersenkendes Medikament verordnet bekamen, bei 4 385 128 (Jahr 2012) bzw. 4 443 714 (Jahr 2013) lag.

Für die Zweifachkombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff werden alle Versicherten berücksichtigt, die eine Zweifachkombinationstherapie bestehend aus einem Sulfonylharnstoff und einem anderen blutzuckersenkenden Medikament außer Insulin und Metformin erhalten.

Zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation geht der pU wie folgt vor.

„Es werden Versicherte mit mindestens einer Verordnung eines antihyperglykämischen Medikamentes im Zeitraum von 6 Monaten vor dem jeweiligen Datum der Punktprävalenzbestimmung betrachtet. Anhand der letzten Verordnung je Wirkstoff (endstellige ATC-Codes) vor dem Tag der Punktprävalenzmessung (30.06.2012 bzw. 30.06.2013) wird je Wirkstoff geprüft, ob die Menge der DDDs in der jeweiligen Packung bis zum Tag der Punktprävalenzmessung reicht.“ (Seite 36 Modul 3A)

Mit der beschriebenen Vorgehensweise errechnet der pU eine Anzahl von 30 557 GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2013 sowie 31 101 im Jahr 2012. Für die weitere Berechnung der Zielpopulation werden nur die Ergebnisse aus dem Jahr 2013 verwendet.

Bewertung des Vorgehens des pU

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

In der HRI-Forschungsdatenbankanalyse wurden 2 Aspekte nicht nachvollziehbar adressiert. Erstens ist unklar, ob nur Erwachsene beobachtet wurden, da Vildagliptin für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen ist. Zweitens ist unklar, ob eine Validierung der Zahlen, z. B. über eine gemäß ICD-10 kodierte Diagnose Diabetes mellitus Typ 2, durchgeführt wurde, da

die Patientenzahl allein auf Basis der Verordnung blutzuckersenkender Medikamente berechnet wurde. Mit dem Diagnosekriterium hätte die Patientenzahl weiter validiert werden können.

Anders als in dem Dossier zu Vildagliptin aus dem Jahr 2013, wo IMS-Daten ausgewertet wurden [9], zitiert der pU im vorliegenden Dossier eine HRI-Forschungsdatenbankanalyse. In derselben Indikation betrug die Zielpopulation im Dossier aus dem Jahr 2013 35 674 GKV-Patienten (im Vergleich zu 30 557 GKV-Patienten im aktuellen Dossier aus dem Jahr 2014). Eine Diskussion des neuen Vorgehens sowie der Abweichung der Daten in beiden Dossiers liegt nicht vor.

Bei einem direkten Vergleich der Dossiers ist die Abweichung geringer, als dies zunächst scheint. Damals hat der pU im Dossier zu Vildagliptin aus dem Jahr 2013 31 396 GKV-Versicherte für das hier zugrunde gelegte Anwendungsgebiet als Ergebnis der IMS-Daten errechnet. Im Weiteren wurde eine mittlere Dunkelziffer von 1,4 % der Erwachsenen mit einem unerkannten Diabetes mellitus Typ 2 angenommen und daraus eine Anzahl von 35 674 GKV-Versicherten errechnet [9].

Dennoch liegt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter bisherigen Abschätzungen in diesem Indikationsgebiet [10-12]. Eine mögliche Erklärung für die geringeren Patientenzahlen kann die zugrunde liegende Datenbasis (Daten von Versicherten der Innungskrankenkassen) sein. Denn die wissenschaftliche Literatur lässt vermuten, dass die Prävalenz des Diabetes in den Innungskrankenkassen eher am unteren Ende der Verbreitung in den gesetzlichen Krankenversicherungen liegt [13]. Aus der HRI-Forschungsdatenbankanalyse geht nicht nachvollziehbar hervor, wie dieser Punkt in der Hochrechnung berücksichtigt wurde.

Zusammenfassend sind die Angaben zur Zielpopulation sind im Wesentlichen nachvollziehbar, liegen aber unter bisherigen Abschätzungen in diesem Indikationsgebiet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem Anstieg von Inzidenz und Prävalenz aus. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In dieser Dossierbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Vildagliptin auf Basis der vom pU vorgelegten Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5).

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

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

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Vildagliptin und den zweckmäßigen Vergleichstherapien stellt der pU korrekt dar.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels geben den Stand der Lauer Taxe zum 15.06.2014 wieder, da der Vertrieb des zu bewertenden Arzneimittels zum 01.07.2014 eingestellt wurde. Die Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien stellen den Preisstand zum 01.11.2014 dar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellt der pU nachvollziehbar dar. Die Berücksichtigung der Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln sind nachvollziehbar und plausibel.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt mithilfe der HRI-Forschungsdatenbankanalyse an, dass 2013 in dem vorliegenden Anwendungsgebiet der Versorgungsanteil von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff 15,33 % betrug.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Zielpopulation sind im Wesentlichen nachvollziehbar, liegen aber unter bisherigen Abschätzungen in diesem Indikationsgebiet.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel. Konsequenterweise sollten sowohl bei Humaninsulin neben den Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen

nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.

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 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie 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

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Vildagliptin und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus ausreichend 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.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.5 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Informationen zum Risk-Management-Plan sowie Annex IIB des European Public Assessment Reports [EPAR]) weitgehend vollständig.

Der pU verweist zudem darauf, dass der EPAR keinen Annex IV enthält.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die vorliegende erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezieht sich ausschließlich auf folgende Indikation:

Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: In einer oralen Zweifachkombinationstherapie mit 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.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossene Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: 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.

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

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Vildagliptin + Sulfonylharnstoff	erwachsene Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt	30 557 ^a	Die Angaben zur Zielpopulation sind im Wesentlichen nachvollziehbar, liegen aber unter bisherigen Abschätzungen in diesem Indikationsgebiet.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: 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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Vildagliptin + Sulfonylharnstoff	erwachsene Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt	291,67–414,29 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel. Konsequenterweise sollten sowohl bei Humaninsulin neben den Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.
Humaninsulin (+ Sulfonylharnstoff)		515,84–1289,62 ^a	
a: Angaben des pU 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.

„Gemäß Fachinformation gelten folgende Anforderungen:

In der Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff beträgt die empfohlene Dosis 50 mg einmal täglich morgens. In dieser Patientengruppe war 100 mg Vildagliptin täglich nicht wirksamer als 50 mg Vildagliptin einmal täglich. Bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren.

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und Patienten mit einer leichten Funktionsstörung der Niere (Kreatinin-Clearance ≥ 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. Vildagliptin sollte mit Vorsicht bei Patienten, die unter einer Nierenerkrankung im Endstadium leiden und dialysiert werden, eingesetzt werden.

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 (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) auf das Dreifache 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 mit einer Funktionsstörung der Leber sollte Vildagliptin nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs hatten.

Vildagliptin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Funktionsklasse IV, mit Typ-1-Diabetes oder mit diabetischer Ketoazidose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit Lapp-Lactose-Mangel oder mit Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Vildagliptin nicht anwenden.

Eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera wird empfohlen.

Aufgrund von Spontanberichten zu Fällen von akuter Pankreatitis bewertete das CHMP das Risiko für Pankreatitis und Pankreaskarzinom über alle GLP-1-basierten Therapien.

Ein Signal für ein erhöhtes Risiko sieht das CHMP zwar nicht, da aber bedingt durch den Wirkmechanismus weitere Unsicherheiten bestehen, empfahl das CHMP eine Angleichung der Warnhinweise über alle GLP-1-basierten Therapien. Die Fachinformation zu Vildagliptin gibt demnach an: Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und Vildagliptin bei Verdacht abgesetzt werden. Ist eine akute Pankreatitis bestätigt, sollte Vildagliptin nicht wieder eingenommen werden. Bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Vildagliptin ist kein Substrat, Induktor oder Inhibitor für Enzyme des Cytochrom-P-450-Systems. Darauf basierende Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sind nicht wahrscheinlich. Die blutzuckersenkende Wirkung von Vildagliptin könnte durch Thiazide, Kortikosteroide, Schilddrüsenarzneimittel und Sympathomimetika verringert werden.

Vildagliptin darf während Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.“

6 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vildagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-16 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.7.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 178). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. 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) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
4. Novartis Pharmaceuticals. Safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in type 2 diabetes mellitus patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.10.2013 [Zugriff: 21.01.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649466>.
5. Novartis Pharma. A randomized open-label study to compare safety and efficacy of vildagliptin versus NPH insulin add-on to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus that do not reach adequate glycemic control on their current sulfonylurea monotherapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 21.01.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001143-46.
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14.05.2012 [Zugriff: 23.01.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500129256.
7. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes: Langfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 17.12.2014]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
8. Novartis Pharma. Galvus: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 04.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

9. Novartis Pharma. Vildagliptin (Galvus, Jalra, Xiliarx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Diabetes mellitus Typ 2; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 25.03.2013 [Zugriff: 20.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-302/2013-03-25_Modul3A_Vildagliptin.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Vildagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 18.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Sitagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 18.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Saxagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 18.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf.
13. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. Diabet Med 2011; 28(8): 919-923.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Albiglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-36 [online]. 23.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 268). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-36_Albiglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
15. 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.

Anhang A – Ergebnisse der Studie LAF237ADE08 – BENEFIT

Tabelle 9: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vildagliptin + Glimepirid		NPH-Insulin + Glimepirid		Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
LAF237ADE08 BENEFIT					
Mortalität					
Gesamtmortalität	82	0 (0)	79	1 (1,3)	0,32 [0,01; 7,77]; 0,485
Morbidität					
mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen	Es wurde kein Endpunkt zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen erhoben. ^a				
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Es lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.					
Nebenwirkungen					
UE	82	48 (58,5)	79	49 (62,0)	
SUE	82	11 (13,4)	79	6 (7,6)	1,77 [0,69; 4,55]; 0,238
Abbruch wegen UE	82	5 (6,1)	79	1 (1,3)	4,82 [0,58; 40,32]; 0,147
symptomatische Hypoglykämien ^b (PG < 71 mg/dl)	82	6 (7,3)	79	11 (13,9)	0,53 [0,20; 1,35]; 0,182
schwere Hypoglykämien ^c	82	0 (0)	79	0 (0)	n. b.
a: Die Studie war zudem hinsichtlich Patientenanzahl und Studiendauer nicht dafür konzipiert, einen Unterschied in diesem Bereich zu zeigen.					
b: Hypoglykämische Ereignisse, die allein auf einer Schilderung der Symptome durch den Patienten ohne eine bestätigte erniedrigte Blutzuckermessung beruhen, sind nicht ausreichend valide. Nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen entbehren den Aspekt der Patientenrelevanz. Daher wird hier ausschließlich die Operationalisierung der Hypoglykämien dargestellt, die beide Kriterien berücksichtigt (siehe auch [14,15]).					
c: Die Definition schwerer Hypoglykämien in der Studie BENEFIT schloss auch Ereignisse mit geringer Messsicherheit ein („Fremdhilfe erforderlich“). Dies wäre beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Da jedoch in der Studie insgesamt zu diesem Endpunkt kein Ereignis aufgetreten ist, hatte das keinen Einfluss auf das Ergebnis.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; PG: Plasmaglukose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 10: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vildagliptin + Glimepirid			NPH-Insulin + Glimepirid			Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid MWD ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^a (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW ^a (SE)	
LAF237ADE08							
BENEFIT							
ergänzender Endpunkt Körpergewicht							
Veränderung Körpergewicht	81	85,59 (1,68)	-0,59 (0,55)	79	89,59 (1,78)	-0,12 (0,55)	-0,47 [-1,68; 0,73]; 0,437
a: adjustiert für Gewicht zu Studienbeginn (LOCF)							
KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus							

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 „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	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. 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; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Westermann, Sabine; Deutscher Diabetiker Bund	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, 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?

⁴ 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 Einrichtung⁴, 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?