

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum 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/Metformin**

Vom 1. Oktober 2013

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	18
4. Verfahrensablauf .....	18

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 6 SGB V in Verbindung mit 5. Kapitel, § 16 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) kann der Gemeinsame Bundesausschuss auf Antrag seiner Mitglieder oder der in § 139b Abs.1 Satz 2 SGB V genannten Organisationen und Institutionen für bereits zugelassene und im Verkehr befindliche Arzneimittel (Arzneimittel im Bestandsmarkt) eine Nutzenbewertung veranlassen.

Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Beschluss vom 7. Juni 2012 hat der G-BA eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt nach § 35a Abs.6 SGB V i. V. m. 5. Kapitel, § 16 VerfO für die Wirkstoffkombination Vildagliptin/Metformin veranlasst. Der Beschluss wurde dem pharmazeutischen Unternehmer zum 30. September 2012 zugestellt. Als maßgeblicher Zeitpunkt für die Vorlage eines Dossiers wurde der 31. Dezember 2012 festgelegt (vgl. *Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über die Veranlassung einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt nach § 35a Abs.6 SGB V i. V. m. 5. Kapitel, § 16 VerfO vom 07. Juni 2012*). In einem einstweiligen Rechtsschutzverfahren (Az.: L 7 KA 106/12 KL ER) hat das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg im Wege einer Zwischenverfügung mit Beschluss vom 20. Dezember 2012 die Frist zur Einreichung eines Dossiers für den Wirkstoff Vildagliptin und somit auch für die Wirkstoffkombination Vildagliptin/Metformin bis zum 31. März 2013 verlängert.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 3 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für die Wirkstoffkombination

Vildagliptin/Metformin ist somit der 1. April 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 28. März 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2013 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Mit Schreiben vom 6. August 2013 hat der G-BA das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichter Daten beauftragt. Das Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG (A13-30) wurde dem G-BA am 29. August 2013 übermittelt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vildagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Vildagliptin/Metformin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vildagliptin/Metformin (Eucreas<sup>®</sup>/ Icandra<sup>®</sup>/ Zomarist<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation (Stand Oktober 2012):

Eucreas<sup>®</sup>/ Icandra<sup>®</sup>/ Zomarist<sup>®</sup> ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert:

- Eucreas<sup>®</sup>/ Icandra<sup>®</sup>/ Zomarist<sup>®</sup> ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.
- Eucreas<sup>®</sup>/ Icandra<sup>®</sup>/ Zomarist<sup>®</sup> ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.
- Eucreas<sup>®</sup>/ Icandra<sup>®</sup>/ Zomarist<sup>®</sup> ist als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S.3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

- a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:  
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).*

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.

2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Vildagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>1,2</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>3</sup>.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013), Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) sowie Lixisenatid (vom 5. September 2013) vor.

Aufgrund des Verordnungs Ausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

---

<sup>1</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.

<sup>2</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

<sup>3</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

- b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin*

*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)*

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Saxagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>1,2,3</sup>.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), sowie Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) und Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert. Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

- c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin*

*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).*

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Siehe Ausführungen zu b)

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen der Wirkstoffkombination Vildagliptin/Metformin wie folgt bewertet:

- a) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

Für Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden insgesamt vier direkt vergleichende Studien (LAF237A2308, LAF237AFR03, Jeon 2011 und LAF237ADE06T) zum Nachweis eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) vorgelegt.

Da bei zulassungskonformer Anwendung der Festkombination Vildagliptin/Metformin mind. 1700 mg Metformin/Tag täglich gegeben werden, sind für die vorliegende Bewertung nur die Teilpopulationen der Studien relevant, bei denen Metformin gemäß Zulassung für die Festkombination Vildagliptin/Metformin in einer Dosis  $\geq 1700$  mg/Tag eingesetzt wurde.

Diese Studien werden wie folgt bewertet:

### **Studie LAF237A2308**

In dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen 104-wöchigen Studie wurde eine Intervention von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination aus Metformin und dem Sulfonylharnstoff Glimepirid bei Patienten im Alter von 18 bis 73 Jahren mit unzureichender Monotherapie mit Metformin (mit maximal verträglicher Dosis von 1500 mg Metformin täglich) verglichen. Als Kriterium für eine unzureichende Blutzuckereinstellung wurde ein HbA1c-Wert von  $> 6,5\%$  und  $\leq 8,5\%$  gewählt. Die Patienten im Interventionsarm (1562 Patienten) erhielten 50 mg Vildagliptin 2-mal täglich und Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mind. 1500 mg täglich; im Vergleichsarm (1556 Patienten) erhielten Patienten Glimepirid einmal täglich in einer Dosierung von 2 mg, 4 mg oder 6 mg und Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung. Die Initialdosis des Sulfonylharnstoffes Glimepirid betrug für alle Patienten 2 mg, die Titration dieses Wirkstoffes zur nächsten Dosisstufe von 4 mg und bis zu 6 mg täglich erfolgte zu Woche 4 und 8 oder zu jeder weiteren Visite, wenn der Nüchtern-Blutglukose Wert  $> 100$  mg/dl (entsprechend  $> 112$  mg/dl Plasmaglukose) betrug und eine Titration nicht aufgrund des Hypoglykämierisikos kontraindiziert erschien. 417 der 1556 Patienten im Vergleichsarm (Glimepirid-Arm) erhielten über den gesamten Studienverlauf eine konstante Glimepirid-Dosis von 2 mg pro Tag.

Die Mehrheit der Patienten der Studie LAF237A2308 erhielt die zulassungskonforme Metformindosis von  $\geq 1700$  mg (1164 Patienten (75,0 %) im Interventionsarm Vildagliptin plus Metformin, sowie 1129 Patienten (73,0 %) im Vergleichsarm Glimepirid plus Metformin).

Mit einer Initialdosis von 2 mg und einer schrittweisen Dosiserhöhung um jeweils 2 mg auf ggf. bis zu 6 mg erfolgte in dieser Studie eine intensive Titration des Sulfonylharnstoffes Glimepirid. Auch wenn die Gabe dieser Initialdosis bzw. eine Dosissteigerung um jeweils 2 mg aus den Angaben in der Fachinformation ableitbar ist<sup>4</sup>, erscheint es fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle Patienten geeignet ist. Gemäß Fachinformation wird empfohlen, die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosierung zu beginnen und in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechsellage schrittweise die Dosis zu erhöhen. Dies schließt auch eine Initialdosis von 1 bis 2 mg ein, so dass für einen Teil der Patienten eine Initialdosis von 1 mg ausreichend gewesen wäre. Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass im Verlauf der anschließenden Titration eine Dosis von 3 mg oder 5 mg für einen Teil der Patienten die erforderliche Dosis für eine adäquate Blutzuckerkontrolle dargestellt hätte und somit ein Teil der Patienten durch fehlende Titration ggf. unterdosiert war, bzw. durch eine Dosiserhöhung um ausschließlich 2 mg auf eine Tagesdosis von 4 mg oder 6 mg überdosiert war. Somit war eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten einer zulassungskonformen Glimepirid-Dosierung in dieser Studie nicht möglich.

Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von  $> 100$  mg/dl (entsprechend 112 mg/dl Plasmaglukose), ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird<sup>5</sup>. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit ebenfalls noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen.

---

<sup>4</sup> Fachinformation Amaryl (Glimepirid), Stand April 2013

<sup>5</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei 7,3 %, bei 50 % der Patienten  $\leq 7,2$  % und somit bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %<sup>5</sup>. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung, insbesondere vor dem Hintergrund des straffen Titrationsschemas, angezeigt war.

Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffes Glimperid erfolgte, wird die Studie LAF237A2308 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.

Zu den Ergebnissen der Studie:

### Mortalität und Morbidität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten und lagen für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse sowie für den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität (CCV) nur für die Gesamtpopulation, jedoch nicht für die relevante Teilpopulation der Patienten mit einer Metformindosis  $\geq 1700$  mg/Tag, vor. Für diese Endpunkte ist unklar, ob eine Effektmodifikation durch die Metformin-Dosis vorliegt. Darüber hinaus war die Studie nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimperid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse der oben genannten Endpunkte können vor dem Hintergrund der fehlenden Angaben für die Zielpopulation sowie der Planung als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Komitee), der geringen Anzahl an Ereignissen in der Gesamtpopulation, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrüchern und der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

### Lebensqualität

Die vorgelegten Daten zur Lebensqualität (SF-36: PCS = Physical Component Summary und SF-36 MCS = Mental Component Summary) ergaben keinen Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Vildagliptin in Kombination mit Metformin lässt sich somit aus den vorgelegten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ableiten.

## Nebenwirkungen

In der Studie traten im Vildagliptin-Arm nicht schwere Hypoglykämien (bestätigte Hypoglykämien, Blutglukosewert < 50 mg/dl; Grad 1 Hypoglykämien mit oder ohne spezifische Behandlungsfolge, ohne Fremdhilfe) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (30 (2,6 %) vs. 199 (17,9 %); RR = 0,15, 95 %-KI [0,10; 0,21],  $p < 0,001$ ). Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Wie bereits ausgeführt, wurde mit einer Initialdosis von 2 mg und der schrittweisen Dosiserhöhung um jeweils 2 mg eine intensive blutzuckersenkende Therapie verfolgt, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden sein kann, insbesondere vor dem Hintergrund des niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes von durchschnittlich 7,3 %. Darüber hinaus konnte eine Titration des Sulfonylharnstoffes ab einem Blutglukosewert, der bereits im unteren anzustrebenden Bereich liegt (> 100 mg/dl Blutglukose, entsprechend 112 mg Plasmaglukose), erfolgen<sup>6</sup>. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes in den ersten 16 Wochen im Glimepirid-Arm zu beobachten (mittlerer HbA1c-Wert ca. 6,6 % zu Woche 16). Im Vildagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Vildagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein; diese war im Vergleich zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt.

Es ist anzunehmen, dass die stärker ausgeprägte Blutzuckersenkung und damit das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie im Glimepirid-Arm nicht allein auf die verwendeten Wirkstoffe, sondern auch auf die intensive Glimepirid-Titration in der Anfangsphase der Studie zurückzuführen ist. Auf die gemäß Studienprotokoll ausschließlich mögliche Initialdosis von 2 mg Glimepirid, die nicht die ebenfalls gemäß Fachinformation mögliche Minimaldosis von 1 mg berücksichtigt, kann das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien im Glimepirid-Arm bereits in den ersten vier Wochen der Studie zurückgeführt werden. Auch im weiteren Verlauf der Studie traten weiterhin kontinuierlich Hypoglykämien, insbesondere im Glimepirid-Arm, auf; allerdings war die deutlich stärkere Blutzuckersenkung unter Glimepirid im Vergleich zu Vildagliptin ebenfalls über den gesamten Studienverlauf bis zum Studienende sichtbar.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen. So wurde zum einen eine Auswertung der Teilpopulation mit konstanter Glimepirid-Dosis von 2 mg vorgelegt um zu zeigen, dass das gewählte Titrationsschema der Studie keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu Hypoglykämien hat. Da die Variable „Glimepirid-Dosis“ sich erst im Verlauf der Studie ergeben hat und damit abhängig von der Behandlung war, entsteht ein deutliches Ungleichgewicht bezüglich der Patientenzahl zwischen der Interventions- und der Kontroll-Gruppe. Da die zu vergleichenden Gruppen auf Basis einer nicht-zufälligen Selektion der Patienten (individuelles Therapieansprechen) gebildet wurden, handelt es sich bei dieser Auswertung nicht mehr um einen randomisierten Vergleich von Vildagliptin mit Glimepirid.

---

<sup>6</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Auch die zusätzlichen Auswertungen zu Hypoglykämien mit Adjustierung nach dem zuletzt gemessenen HbA1c-Wert mit dem Ziel, die Unabhängigkeit des Auftretens von Hypoglykämien gegenüber dem vorliegenden HbA1c-Wert zu belegen, sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da auch hier die Behandlung das adjustierende Merkmal beeinflusst haben kann; zudem sind diese Analysen auf den Zeitpunkt 18 Wochen nach Studienbeginn beschränkt. Darüber hinaus ist der HbA1c-Wert zwar für eine vergleichende Einschätzung der mittleren Blutzuckerläufe zwischen den Behandlungsgruppen der zurückliegenden 8 – 12 Wochen geeignet, jedoch nicht als adjustierender Faktor auf individueller Patientenebene, da der HbA1c-Wert zu einem festgesetzten Zeitpunkt (hier 18 Wochen) nur bedingt Aussagen über den zu diesem Zeitpunkt aktuellen Blutzuckerwert zulässt.

Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den vorgelegten Daten nicht ableiten, da die in der Studie verwendete Operationalisierung nicht geeignet war, schwere Hypoglykämien von nicht schweren Hypoglykämien mit ausreichender Sicherheit voneinander abzugrenzen bzw. tatsächlich nur schwere Hypoglykämien zu erfassen. Gleichzeitig wurden auch hypoglykämische Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen (wie neurologische Ausfälle, Koma) oder medizinischen Maßnahmen (z.B. Glukoseinfusion) verbunden waren. Dies gilt auch für die in der Studie als SUE klassifizierten Hypoglykämien, bei denen Fremdhilfe erforderlich war, ohne dass es sich hierbei um medizinische Maßnahmen handeln musste.

Insgesamt ist eine valide Bewertung der Ergebnisse zu symptomatischen sowie zu schweren Hypoglykämien auf Basis dieser Daten nicht möglich.

Für die anderen im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen für die Zielpopulation keine Daten vor.

Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Ein Zusatznutzen von Vildagliptin/Metformin bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende/schwere/nicht-schwere bestätigte Hypoglykämien, Gesamtrate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse) lässt sich daher insgesamt nicht ableiten.

In der Gesamtschau kann somit auf Basis der Studie LAF237A2308 insbesondere im Hinblick auf die beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der straffen Therapieintensivierung im Glimepiridarm und der ungeeigneten Operationalisierung von schweren Hypoglykämien sowie aufgrund fehlender Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit keine Aussage zum Zusatznutzen von Vildagliptin/Metformin, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid)) getroffen werden.

Die Studien LAF237AFR03, Jeon 2011 und LAF237ADE06T sind aus folgenden Gründen ebenfalls nicht für eine Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit Metformin, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit Metformin) geeignet:

### **Studie LAF237AF03**

Bei der Studie LAF237AFR03 handelt es sich um eine 24-wöchige, offene, multizentrische randomisierte Studie. In der Studie LAF237AF03 wurden ausschließlich ältere Patienten im Alter von 65 bis 80 Jahren mit unzureichender Metformin-Monotherapie (mit maximal verträglicher Dosis in den letzten 3 Monaten) eingeschlossen. 22 Patienten wurden dem Interventionsarm mit Vildagliptin 50 mg in Kombination mit 1000 mg Metformin 2 mal täglich zugeordnet und 23 Patienten dem Vergleichsarm, in dem eine Behandlung mit Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum („herkömmliche Therapie“), welches in Kombination verschrieben werden konnte, erfolgte. Nach der Randomisierung in den Vergleichsarm wählte die behandelnde Person nach eigenem Ermessen unter einem der möglichen Kombinationspartner (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone oder Acarbose). Lediglich 6 der 23 Patienten erhielten eine Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt für die vorliegende Fragestellung nur die Ergebnisse dieser 6 Patienten im Vergleichsarm dar. Da die Zuweisung zu den unterschiedlichen Therapiealternativen jedoch nicht zufällig erfolgte, ist die Strukturgleichheit der Glimepirid-Gruppe im Vergleich zur Vildagliptin-Gruppe bei dieser Art der Auswertung nicht mehr gewährleistet ist und die Ergebnisse für diese geringe Patientenzahl somit nicht valide interpretierbar.

Des Weiteren lag der untere HbA1c-Wert zu Studienbeginn bei > 6,5 % und somit am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten, insbesondere unter Berücksichtigung des hohen Alters der Patienten, überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war, da für Patienten höheren Alters laut Leitlinien ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 % und 8 % als sinnvoll erachtet wird.

### **Jeon 2011**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, monozentrische, 32-wöchige Studie, in der Patienten untersucht wurden, die hinsichtlich ihrer Diabetes mellitus Erkrankung therapienaiv waren oder eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum (z.B. Glimepirid 2 bis 4 mg oder Metformin 500 bis 1000 mg für weniger als 6 Monate) erhielten.

Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet, da sowohl therapienaive als auch Patienten eingeschlossen wurden, die auf eine Monotherapie mit oralen Antidiabetika (Glimepirid oder Metformin) für weniger als 6 Monate eingestellt waren. Therapienaive Patienten oder Patienten, die mit einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt wurden, entsprechen jedoch nicht der Zielpopulation (Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist). Diejenigen Patienten, die mit Metformin vorbehandelt wurden, erhielten in der Vorbehandlung 500 bis 1000 mg Metformin. Dies entspricht lediglich 17 % bis 33 % der maximal zugelassenen täglichen Metformin-Dosis von 3000 mg. Es ist davon auszugehen, dass diese geringe Metformin-Dosierungen nicht für alle Patienten auch die maximal verträgliche Dosis darstellen; des Weiteren erhielten die Patienten mit einer täglichen Maximaldosierung von 1000 mg in der Studie nicht die mit der Fixkombination Vildagliptin/Metformin mindestens erreichte Metformin-Dosierung von 1700 mg dar, so dass die untersuchten Patienten nicht der Zielpopulation entsprachen.

Des Weiteren erfolgte die Dosierung des Sulfonylharnstoffes (Glimepirid) nicht zulassungskonform. Die Glimepirid-Initialdosis zu Studienbeginn betrug 4 mg. Gemäß Fachinformation beginnt bei Patienten, die mit der maximalen Tagesdosis von Metformin alleine keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erreichten, die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise erhöht wird. Bei einer zugelassenen Dosierung von 1 bis zu maximal 6 mg stellt eine Gabe von 4 mg keine niedrige Dosis dar.

#### **LAF237ADE06T**

In diese randomisierte, offene, monozentrische 24-wöchige Studie wurden insgesamt 45 Patienten im Alter von 30 bis 80 Jahren eingeschlossen, bei denen gemäß Einschlusskriterium „trotz einer Metformin-Monotherapie in einer stabilen, maximalen oder maximal verträglichen Dosis keine ausreichende Blutzuckerkontrolle“ erreicht wurde. Es finden sich jedoch keine Angaben zur Dosierung der Metformin-Behandlung der Patienten vor der Randomisierung. Nach der Randomisierung erhielten alle Patienten eine tägliche Dosis von 2000 mg Metformin (zwei mal täglich Fixkombination Vildagliptin 50 mg/Metformin 1000 mg ohne zusätzliche Metformin-Gabe im Interventionsarm; Glimepirid 1 mal täglich 1 -4 mg plus 1000 mg Metformin zwei mal täglich im Kontrollarm), unabhängig von ihrer jeweiligen Metformin-Dosierung vor Studienbeginn. Es erscheint fraglich, ob alle Patienten vor Studienbeginn tatsächlich eine Dosierung von genau 2000 mg erhalten haben, oder auch deutlich höhere oder niedrigere Metformin-Dosierungen erhielten. Des Weiteren ist somit auch nicht auszuschließen, dass für einen Teil der Patientenpopulation die maximal verträgliche Metformin-Dosierung, unter der keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden konnte, deutlich > 2000 mg betragen konnte. Damit entspricht die untersuchte Patientenpopulation nicht der Zielpopulation. Somit ist auch die Studie LAF237ADE06T nicht geeignet, die vorliegende Fragestellung zu beantworten.

Da die Studien LAF237AF03, Jeon 2011 und LAF237ADE06T ebenfalls nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet sind, wurde die im Dossier vorgelegte Meta-Analyse der Studien LAF237A2308, LAF237AF03, Jeon 2011 und LAF237ADE06T nicht berücksichtigt.

In der Gesamtbetrachtung liegt für Vildagliptin in fester Kombination mit Metformin, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit Metformin) vor.

b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Für Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung eines Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Für Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung eines Zusatznutzens für Vildagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 vorgelegt und nur die Patienten ausgewertet, die eine Vorbehandlung mit Metformin erhielten.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine 24-wöchige, placebokontrollierte Studie, in der Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit stabiler Insulindosis mit oder ohne Metformin (mind. 1500 mg täglich oder einer maximal verträglichen Dosis) und unzureichender glykämischer Kontrolle untersucht wurden. Die Patienten erhielten zweimal täglich 50 mg Vildagliptin + Insulin und ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Interventionsarm; 228 Patienten, davon erhielten 139 Patienten Metformin) bzw. zweimal täglich Placebo + Insulin sowie ggf. Metformin in vorheriger Dosierung (Vergleichsarm; 221 Patienten, davon entsprechen 137 Patienten der relevanten Zielpopulation der Patienten, die zusätzlich Metformin erhielten).

Der G-BA erachtet diese Studie jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Dies ist in der Tatsache begründet, dass in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Die Patienten beider Behandlungsarme waren angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin bzw. Insulin in Kombination mit Metformin unverändert fortzuführen. Dies bedeutet, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst keine Änderung der Insulindosis in dieser Phase vorgenommen werden sollte (max. 10 %-ige Dosissteigerung im Vergleich zu Baseline); Dosisanpassungen waren lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien oder bei wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten möglich. Auch ein Wechsel des Therapieregimens oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt.

Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen. Bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen soll die antidiabetische Therapie optimiert werden, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden und nicht erst als Reaktion auf diese Ereignisse. Das strikte Vorgehen in der Studie LAF237A23135, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard

in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diese Studie ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Des Weiteren ist unklar, welcher Anteil von Patienten mit der Metformin-Mindestdosis von 1700 mg und damit zulassungskonform behandelt wurde.

Ungeachtet dessen liegen für Vildagliptin/Metformin (in Kombination mit Insulin) keine Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Vildagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis (mit oder ohne Metformin) zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) festgestellt wird.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen veröffentlichten Patientenzahlen der für die Behandlung mit Gliptinen infrage kommenden Patientengruppen berücksichtigt der G-BA die in den bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eucreas<sup>®</sup>/ Icandra<sup>®</sup>/ Zomarist<sup>®</sup> (Wirkstoff: Vildagliptin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. September 2013):

Eucreas:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000807/WC500030594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000807/WC500030594.pdf)

Icandra®:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001050/WC500031197.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001050/WC500031197.pdf)

Zomarist®:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001049/WC500051231.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001049/WC500051231.pdf)

Nach Markteinführung wurden im Rahmen der Spontanberichterstattung Fälle von akuter Pankreatitis als Nebenwirkung von Vildagliptin gemeldet. Die Patienten sollen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden

In einer aktuellen Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierten Therapie (u.a. Vildagliptin) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht vorgenommen werden kann.

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2013).

#### Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Die Dosis von Vildagliptin/Metformin in fester Dosierung sollte 50 mg Vildagliptin zweimal täglich (entspricht einer Tagesgesamtosis von 100 mg Vildagliptin) und eine Metformin-Dosis ähnlich der bereits eingenommenen Dosis bereitstellen. Eucreas®/ Icandra®/ Zomarist® ist mit einer Wirkstärke von 50 mg Vildagliptin/850 mg Metformin sowie 50 mg Vildagliptin/1000 mg Metformin erhältlich.

Aufgrund der Fixdosierung von Vildagliptin/Metformin ist eine tägliche Dosierung von 1700 mg bis 2000 mg Metformin vorgegeben. Bei der Kostendarstellung für die Vergleichstherapie werden deshalb nur Metformindosierungen mit einer Wirkstärke von 850 mg - 1000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für

die Berechnung eine Dosis von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Glimepirid-Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation<sup>7</sup> liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 – 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

#### Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimepirid sowie Humaninsulin (NPH-Insulin) jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,85 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die Kombination Vildagliptin mit Insulin bzw. Metformin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.

Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder einer Metformin-Unverträglichkeit ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden

---

<sup>7</sup> Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 17. Juli 2012, eingegangen am 19. Juli 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. September 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. März 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 28. März 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 3 VerfO der Wirkstoffkombination Vildagliptin/Metformin ist der 1. April 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. März 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vildagliptin/Metformin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2013 statt. Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. August 2013 mit der Bewertung der im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur relevanten Zielpopulation der Studie LAF237A2308, insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, beauftragt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. September 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG § 35a	21. August 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	30. Juli 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2013 6. August 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung
AG § 35a	20. August 2013 3. September 2013 17. September 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2013	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	1. Oktober 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken