

IQWiG-Berichte – Nr. 179

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

Dossierbewertung

Auftrag: A13-17
Version: 1.0
Stand: 27.06.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vildagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.03.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-17

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

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

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

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

Schlagwörter: Vildagliptin, Metformin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellungen	7
2.3 Fragestellung A1: Vildagliptin/Metformin	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
2.4 Fragestellung A2: Vildagliptin/Metformin plus Insulin	15
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	18
2.5 Fragestellung A3: Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	19
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	19
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens - Zusammenfassung	20
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	21
2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	21
2.7.2 Kommentar zur Fragestellung A1: Vildagliptin/Metformin	21
2.7.2.1 Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie.....	21
2.7.2.2 Fragestellung A1 und Einschlusskriterien	22
2.7.2.3 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse (Fragestellung A1)	22
2.7.2.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Fragestellung A1)	23
2.7.2.4.1 Informationsbeschaffung.....	23
2.7.2.4.2 Studienpool	24

2.7.2.5	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A1).....	24
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A1)	25
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Fragestellung A1)	25
2.7.2.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Fragestellung A1).....	25
2.7.2.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Fragestellung A1).....	25
2.7.2.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	25
2.7.2.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
2.7.2.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Fragestellung A1).....	26
2.7.2.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	26
2.7.2.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	26
2.7.2.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	27
2.7.2.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	27
2.7.3	Kommentar zur Fragestellung A2: Vildagliptin/Metformin plus Insulin.....	28
2.7.3.1	Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie.....	28
2.7.3.2	Fragestellung A2 und Einschlusskriterien	28
2.7.3.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse (Fragestellung A2)	29
2.7.3.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Fragestellung A2)	29
2.7.3.4.1	Informationsbeschaffung.....	29
2.7.3.4.2	Studienpool	30
2.7.3.5	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A2).....	30
2.7.3.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A2)	30
2.7.3.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Fragestellung A2)	30
2.7.3.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Fragestellung A2).....	31
2.7.3.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Fragestellung A2).....	31

2.7.3.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	31
2.7.3.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
2.7.3.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Fragestellung A2).....	32
2.7.3.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	32
2.7.3.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	32
2.7.3.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	32
2.7.3.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	32
2.7.4	Kommentar zur Fragestellung A3: Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	33
3	Kosten der Therapie	34
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	34
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	34
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	34
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	34
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	36
3.2.1	Behandlungsdauer	36
3.2.2	Verbrauch	36
3.2.3	Kosten.....	36
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	37
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	37
3.2.6	Versorgungsanteile	37
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	37
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	38
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	38
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	38
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	39
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	39

5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	40
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41
6	Literatur	43
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Vildagliptin/Metformin....	4
Tabelle 3: Vildagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vildagliptin/Metformin.....	7
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimperid) plus Metformin	10
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimperid) plus Metformin.....	11
Tabelle 7: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimperid) plus Metformin	12
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin plus Insulin vs. Humaninsulin plus Metformin	16
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin plus Insulin vs. Humaninsulin plus Metformin	16
Tabelle 10: Vildagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ..	20
Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	35
Tabelle 12: Zusammenfassung – Vildagliptin/Metformin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	39
Tabelle 13: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	40
Tabelle 14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DDD	Defined Daily Doses
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
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 Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vildagliptin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Nutzenbewertung ist Teil der Bewertung des Bestandsmarkts der Gliptine, die am 07.06.2012 vom G-BA veranlasst wurde. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.03.2013 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung einer Übersicht der Fragestellungen dieser Nutzenbewertung
Abschnitte 2.3 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	
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 [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vildagliptin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Nutzenbewertung ist Teil der Bewertung des Bestandsmarkts der Gliptine, die am 07.06.2012 vom G-BA veranlasst wurde. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.03.2013 übermittelt.

Fragestellung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Vildagliptin und Metformin (im Weiteren als Vildagliptin/Metformin bezeichnet) wurde gemäß Zulassung für das folgende Anwendungsgebiet durchgeführt: Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes ergeben sich durch die Art der Vorbehandlung unterschiedliche Indikationen für den Einsatz von Vildagliptin/Metformin und damit unterschiedliche Fragestellungen.

Gemäß der Beratungsanfrage des pU an den G-BA wurde für die verschiedenen Indikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Festlegung des G-BA wird in der Nutzenbewertung jeweils gefolgt.

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Vildagliptin/Metformin

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A1	Vildagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin
A2	Vildagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)
A3	Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Der pU benennt für die 3 Indikationen eine aus seiner Sicht andere zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung A1: Sitagliptin plus Metformin; Fragestellung A2: Sitagliptin plus Insulin; Fragestellung A3: Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoffe), legt aber keine Daten für diese Vergleiche vor. Die Bewertung des pU erfolgt stattdessen gegen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Abweichungen des pU

In keiner der 3 Indikationen schränkt der pU den Studieneinschluss auf Studien mit der zulassungskonformen Tagesdosierung der Fixkombination (Vildagliptin: 100 mg; Metformin: mindestens 1700 mg) ein.

In den Indikationen Vildagliptin/Metformin plus Insulin (Fragestellung A2) und Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung A3) wählt der pU jeweils ausschließlich die Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin. Der Vergleich gegenüber Humaninsulin ohne Metformin wird in seiner jeweiligen Fragestellung nicht abdeckt.

Ergebnisse

Vildagliptin/Metformin

Der pU schließt 4 direktvergleichende Studien in seine Bewertung ein (LAF237A2308, LAF237ADE06T, LAF237AFR03 und Jeon 2011). Alle 4 Studien sind jedoch zur Beantwortung der Fragestellung ungeeignet.

In der Studie LAF237A2308 entspricht die Anwendung von Glimepirid nicht den Empfehlungen der Fachinformation. Des Weiteren war in der Studie nicht ersichtlich, ob und ggf. wie viele Patienten die für die Fixkombination Vildagliptin/Metformin zulassungskonforme Metformin-Dosis von mindestens 1700 mg täglich erhalten haben.

In der Studie LAF237ADE06T wurden alle Patienten auf eine Metformin-Dosis von 2000 mg täglich umgestellt, unabhängig davon, mit welcher Metformin-Dosis sie zuvor behandelt wurden. Grund war, dass in der Studie die Fixkombination Vildagliptin/Metformin ohne zusätzliche Gabe von Metformin untersucht wurde. Damit beantwortet die Studie nicht die vorliegende Fragestellung.

In der Studie LAF237AFR03 mit den Studien-Armen Vildagliptin und „herkömmlicher Therapie mit oralen Antidiabetika“ (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone oder Acarbose) wurden nur 6 von 22 Patienten im Vergleichs-Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid) behandelt. Die Zuweisung zu den unterschiedlichen OAD-Therapiealternativen erfolgte nicht zufällig. Damit ist die Strukturgleichheit der Glimepirid-Gruppe im Vergleich zur Vildagliptin-Gruppe nicht gewährleistet und die vorgelegten Ergebnisse sind dementsprechend nicht interpretierbar.

In die Studie Jeon 2011 wurden Patienten eingeschlossen, die nicht der Fragestellung entsprechen und Glimepirid wurde nicht zulassungskonform angewendet. Des Weiteren erhielten alle Patienten in der Studie weniger als die für die Fixkombination Vildagliptin/Metformin zulassungskonforme Metformin-Dosis von mindestens 1700 mg.

Vildagliptin/Metformin plus Insulin

Für den direkten Vergleich von Vildagliptin/Metformin plus Insulin gegenüber Humaninsulin plus Metformin legt der pU die placebokontrollierte Studie LAF237A23135 vor, aus der er nur die Patienten mit Metformin-Vorbehandlung auswertet. Die Studie ist zur Beantwortung der Fragestellung ungeeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Die Patienten waren angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, d. h., dass die Dosis des Insulins während der Studie stabil gehalten werden musste und weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie geändert werden durften. Dosisanpassungen waren lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien oder bei wiederholt hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten erlaubt.

Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

Der pU identifiziert keine Studien zu Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Vildagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

a: Glibenclamid, Glimepirid

Da der Zusatznutzen in keiner Indikation belegt ist, gibt es folglich auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Vildagliptin und Metformin (im Weiteren als Vildagliptin/Metformin bezeichnet) wurde gemäß Fachinformation [3] für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden Indikationen durchgeführt:

- **Vildagliptin/Metformin:** Behandlung von Erwachsenen, 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.
- **Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff:** 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.
- **Vildagliptin/Metformin plus Insulin:** als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

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

Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vildagliptin/Metformin

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A1	Vildagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin
A2	Vildagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)
A3	Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer.		

Der pU benennt eine aus seiner Sicht zweckmäßige Vergleichstherapie für alle 3 genannten Indikationen (Fragestellung A1: Sitagliptin plus Metformin; Fragestellung A2: Sitagliptin plus Insulin; Fragestellung A3: Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoffe), legt aber keine Daten für die jeweiligen Vergleiche vor.

Die vom pU jeweils benannte alternative Vergleichstherapie wird in der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.1).

Fragestellung A1: Vildagliptin/Metformin

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

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

Fragestellung A2: Vildagliptin/Metformin plus Insulin

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

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

Fragestellung A3: Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

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

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

Zusammenfassung

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

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitten 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.3.1, 2.7.3.2 und 2.7.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung A1: Vildagliptin/Metformin

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Eigene Recherchen:

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

Aus den benannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurden keine relevanten Studien identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin geeignet sind. Demgegenüber schließt der pU 4 direktvergleichende Studien ein (LAF237A2308 [4], LAF237ADE06T [5], LAF237AFR03 [6] und Jeon 2011 [7]). Alle 4 Studien sind jedoch zur Beantwortung der Fragestellung ungeeignet.

Die Charakterisierung dieser Studien ist in Tabelle 5, eine Beschreibung der Intervention in Tabelle 6 dargestellt. Tabelle 7 fasst die Ausschlussgründe zusammen.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid) plus Metformin

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Art der Vorbehandlung	Kriterien für unzureichende Blutzuckereinstellung
LAF237A2308	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel, multi-zentrisch	Screening Phase: 4 Wochen Behandlung: 104 Wochen	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (18–73 Jahre) bei unzureichender Monotherapie mit Metformin (mit maximal verträglicher Dosis von mindestens 1500 mg täglich, stabil für mindestens 3 Monate)	
LAF237ADE06T	RCT, offen, parallel, mono-zentrisch	Screening Phase: 14 Tage Behandlung: 24 Wochen	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (30–80 Jahre) bei unzureichender Monotherapie mit Metformin (bei maximaler oder maximal verträglicher Dosis, stabil für mindestens 3 Monate) mit Indikation für eine Behandlung mit einem zusätzlichen Medikament nach Beurteilung der behandelnden Person	
LAF237AFR03	RCT, offen, parallel, multi-zentrisch	24 Wochen	Ältere Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (65–80 Jahre) bei unzureichender Monotherapie mit Metformin (mit maximal verträglicher Dosis in den letzten 3 Monaten)	
Jeon 2011	RCT, offen, parallel, mono-zentrisch	32 Wochen	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Therapienaiv oder mit Monotherapie (orale Antidiabetika, z. B. Glimepirid [2 bis 4 mg] oder Metformin [500 bis 1000 mg] für < 6 Monate) Patienten mit Vorbehandlung mussten eine Auswaschphase von mindestens 2 Wochen absolvieren	

HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid) plus Metformin

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

Tabelle 7: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – direkter Vergleich:
Vildagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid) plus Metformin

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

Die Studie LAF237A2308 [4] ist aus folgenden Gründen nicht zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet:

- Die relevante Zielpopulation für das zugelassene Anwendungsgebiet muss als Intervention mindestens 1700 mg Metformin täglich erhalten haben, da auch mit der Fixkombination Vildagliptin/Metformin mindestens 1700 mg täglich gegeben werden. Der pU legt jedoch keine Ergebnisse für diese Zielpopulation vor. Es bleibt unklar, wie viele Patienten der relevanten Zielpopulation mindestens 1700 mg Metformin erhalten haben. Mit den verfügbaren Angaben zu Lage- und Streuungsparametern ist der Anteil der Patienten, die eine geringere Dosis als 1700 mg erhielten, nicht eindeutig rekonstruierbar. Es sind u. a. Szenarien denkbar, in denen der Anteil solcher Patienten beispielsweise 30% oder sogar 40% erreicht.
- Die Glimepiridgabe entspricht nicht den Empfehlungen der Fachinformation [8]. Die Anfangsdosis von Glimepirid betrug 2 mg täglich und wurde in den ersten 8 Wochen der Behandlungsphase in Intervallen von 4 Wochen um jeweils 2 mg hochtitriert, solange die Nüchtern-Blut-Glukosewerte über 100 mg/dl lagen. Gemäß Fachinformation wird eine Anfangsdosis von 1 mg täglich empfohlen sowie eine Dosiserhöhung in 1-mg-Schritten alle 1 bis 2 Wochen unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung. Damit wurde die Titration wesentlich straffer als empfohlen durchgeführt, insbesondere auch in Anbetracht des sehr niedrigen Zielwerts (Nüchtern-Blut-Glukose ≤ 100 mg/dl). Darüber hinaus wurde eine blutzuckerzielwertgesteuerte Titration nur in der Glimepirid-Gruppe, nicht jedoch in der Vildagliptin-Gruppe mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff durchgeführt. Damit stellt die Studie LAF237A2308 [4] auch keinen Vergleich der beiden Wirkstoffe allein, sondern einen Vergleich zweier kombinierter Interventionen (Therapieregime mit unterschiedlichen Therapiezielen plus Wirkstoff) dar.

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

Die Studie LAF237ADE06T [5] ist aus folgenden Gründen nicht zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung geeignet:

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

Die Studie LAF237AFR03 [6] ist aus folgenden Gründen nicht zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung geeignet:

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

Die Studie Jeon 2011 [7] ist aus folgenden Gründen nicht zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet:

- In der Studie wurden sowohl therapienaive als auch Patienten, die bereits auf einer Monotherapie mit oralen Antidiabetika (Glimepirid oder Metformin) für weniger als 6 Monate eingestellt waren, eingeschlossen. Patienten, die therapienaiv oder mit Glimepirid vorbehandelt wurden, entsprechen nicht der Zielpopulation. Diejenigen Patienten, die mit Metformin vorbehandelt wurden, erhielten in der Vorbehandlung lediglich eine Tagesdosis von 500 mg bis 1000 mg. Das entspricht nur 17 % bis 33 % der maximal zugelassenen Dosis von Metformin. Es ist davon auszugehen, dass dies für einen relevanten Anteil der Patienten nicht die maximal verträgliche Metformin-Dosis war, sodass auch diese Patienten nicht der Zielpopulation entsprachen.
- Während der Behandlung erhielten die Patienten täglich 1000 mg Metformin. Bei der Anwendung der Fixkombination Vildagliptin/Metformin erhalten die Patienten jedoch mindestens 1700 mg Metformin täglich.
- Nach Studienbeginn erhielten die Patienten eine Glimepirid-Initialdosis von 4 mg täglich. Dies ist (zumindest für die Patienten, die nicht mit Glimepirid vorbehandelt wurden) nicht zulassungskonform [8].

Zusammenfassung

Insgesamt liegen damit keine Studien vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff plus Metformin geeignet wären.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2 und 2.7.2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

2.4 Fragestellung A2: Vildagliptin/Metformin plus Insulin

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Eigene Recherchen:

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

Aus den benannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurden keine relevanten Studien identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin plus Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung geeignet sind. Demgegenüber schließt der pU eine direktvergleichende Studie ein (LAF237A23135 [9]). Diese Studie ist jedoch zur Beantwortung der Fragestellung ungeeignet.

Die Charakterisierung der Studie LAF237A23135 ist in Tabelle 8 und eine Beschreibung der Intervention in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin plus Insulin vs. Humaninsulin plus Metformin

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Vildagliptin/Metformin plus Insulin vs. Humaninsulin plus Metformin

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

In der Vorbehandlung erhielten die Patienten ein basales, langwirksames Intermediär-Insulin alleine oder in einer vorgemischten Kombination mit schnell- oder kurz-wirksamem Insulin sowie Metformin in einer Dosis von mindestens 1500 mg täglich. Beide Vortherapien

mussten mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn stabil eingestellt worden sein und keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht haben.

Die Studie LAF237A23135 [9] ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. Die Patienten beider Behandlungs-Arme waren angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin und Metformin unverändert fortzuführen, d. h., dass weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie geändert werden durften. Die Dosis des Insulins musste während der Studie stabil gehalten werden (d. h. sich innerhalb einer 10 %-igen Steigerung der Dosis im Vergleich zu Baseline bewegen). Weitere Dosisanpassungen konnten lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien oder bei wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten vorgenommen werden. Üblicherweise würde jedoch bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert werden, damit Hypo- und Hyperglykämien möglichst gar nicht erst auftreten, und nicht erst als Reaktion auf solche Ereignisse. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten – insbesondere in der Vergleichsgruppe – ist die Studie nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Vildagliptin/Metformin plus Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin ggf. plus Metformin) zu treffen. Um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, müsste die Gabe von Vildagliptin/Metformin plus Insulin mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass unklar ist, welcher Anteil von Patienten mit der Mindestdosis von 1700 mg Metformin und damit zulassungskonform mit der fixen Kombination Vildagliptin/Metformin plus Insulin behandelt wurden. Das Vorgehen des pU, keine Daten für diese Zielpopulation vorzulegen, führt dazu, dass die Studie nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin in der vorliegenden Fragestellung herangezogen werden kann.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin plus Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.3.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.4.1 und 4.4.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.9.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

2.5 Fragestellung A3: Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Eigene Recherchen:

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

Vom pU wurden durch die genannte Schritte der Informationsbeschaffung keine relevante Studie identifiziert.

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

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Das stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dass im Dossier keine Studien für einen direkten Vergleich eingeschlossen wurden und kein indirekter Vergleich möglich war. Somit war ein Zusatznutzen auf der Datengrundlage nicht ermittelbar (im Dossier als „nicht quantifizierbar“ bezeichnet).

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens - Zusammenfassung

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

Tabelle 10: Vildagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Vildagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff ^a plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Vildagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
A3	Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Glibenclamid, Glimепirid			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitten 2.7 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

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

Die Fragestellung des pU ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der fixen Kombination von Vildagliptin und Metformin, im Folgenden als Vildagliptin/Metformin bezeichnet, zu untersuchen. Für die frühe Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ausführungen zum Zusatznutzen bewertet.

Das Dossier bearbeitet 3 Fragestellungen zum Nachweis des Zusatznutzens, die sich gemäß den zugelassenen Indikationen wie folgt aufteilen:

- Vildagliptin/Metformin (Fragestellung A1),
- Vildagliptin/Metformin plus Insulin (Fragestellung A2),
- Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung A3).

Nachfolgend werden die Angaben im Dossier zu den 3 Fragestellungen separat kommentiert, und zwar in den Abschnitten 2.7.2 (Fragestellung A1), 2.7.3 (Fragestellung A2) und 2.7.4 (Fragestellung A3).

Der pU hat für alle 3 Fragestellungen zwar eine von der Festlegung des G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, führt die Bewertung jedoch ausschließlich gegen die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie durch. Die Angaben des pU zu der seiner Ansicht nach richtigen Vergleichstherapie werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.2 Kommentar zur Fragestellung A1: Vildagliptin/Metformin

2.7.2.1 Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bestehende Zulassung von Vildagliptin/Metformin

Die fixe Kombination Vildagliptin/Metformin 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 [3].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Vildagliptin/Metformin

Der pU zieht für seine Bewertung Sulfonylharnstoffe (Glimepirid oder Glibenclamid) plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Er stimmt damit mit der Festlegung

des G-BA überein, der für das Anwendungsgebiet Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) festgelegt hat.

2.7.2.2 Fragestellung A1 und Einschlusskriterien

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

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

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

Intervention

Der pU benennt Vildagliptin (2-mal 50 mg täglich) in Kombination mit Metformin als zu prüfende Intervention, wobei zu Metformin keine Dosisangabe erfolgt. Bei einer zulassungskonformen Anwendung der fixen Kombination Vildagliptin/Metformin müssen mindestens 1700 mg Metformin täglich gegeben werden.

Endpunkte

Mit Ausnahme der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Gewichtsveränderung und Therapiezufriedenheit sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Gewichtsveränderung und Therapiezufriedenheit siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [10] und Linagliptin (A12-11) [11].

Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Es werden ausschließlich Studien mit einer zulassungskonformen Metformin-Dosierung von mindestens 1700 mg eingeschlossen.

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

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

Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.3.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Fragestellung A1)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.4.1 Informationsbeschaffung

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

Studien mit dem zu bewertendem Arzneimittel

Studienliste des pU

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

Bibliografische Literaturrecherche

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

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

Studienregister

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

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

Leichte Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für das ICTRP Search Portal. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU (Suche am 09.04.2013) ergab 216 Treffer (180 Studien), im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 195 Treffern (Suche am 09.10.2012). Diese Differenz kann man nicht durch die 6 Monate Unterschied erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum vom 09.10.2012 bis 09.04.2013 nur 10 neue Einträge (9 Studien) ergab.

Zusammenfassung

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

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

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Vildagliptin/Metformin identifiziert.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Im vorliegenden Dossier hat der pU zur Ergänzung nicht randomisierte Studien zu Vildagliptin/Metformin aufgeführt. Der pU hat dabei auf eine systematische Aufarbeitung mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern verzichtet. Die Informationsbeschaffung des pU ist zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen nicht geeignet und wird deshalb nicht weiter betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Weitere Untersuchungen

Im vorliegenden Dossier hat der pU zur Ergänzung eine Auswertung (IMS-Analyse) zu Vildagliptin/Metformin aufgeführt. Der pU hat dabei auf eine systematische Aufarbeitung mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern verzichtet. Die Informationsbeschaffung des pU ist zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.7.2.3) und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.7.2.4.2 Studienpool

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

Der pU schließt 4 direkt vergleichende Studien ein (LAF237A2308 [4], LAF237AFR03 [6], LAF237ADE06T [5], Jeon 2011 [7]). Allerdings sind, wie in Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Bewertung ausführlich beschrieben, diese Studien für die Fragestellung nicht relevant.

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

2.7.2.5 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A1)

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

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin herangezogen.

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

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

Der pU legt eine nicht randomisierte Studie (LAF237A2403) zum Vergleich von Vildagliptin plus Metformin gegen Sulfonylharnstoffe plus Metformin vor, um Erfahrungen aus dem Praxisalltag zu ergänzen. Er hat dabei auf eine systematische Aufarbeitung mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern verzichtet. Er selbst leitet keinen Zusatznutzen auf Basis dieser Studie ab. Die Angaben des pU zu nicht randomisierten vergleichenden Studien werden daher nicht kommentiert.

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

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

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

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

2.7.2.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

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

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellung geeignet sind. Somit sind auch die Angaben des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwerten. Nähere Ausführungen dazu sind den Abschnitten 2.3.2 und 2.3.3 zu entnehmen.

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

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

2.7.2.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Im Dossier des pU wurden eine nicht randomisierte Kohortenstudie sowie eine retrospektive Datenbankanalyse ergänzend dargestellt. Der pU begründet dies damit, dass die Studien die Therapie im Alltag sowie die tatsächliche Versorgungssituation abbildeten.

Die Angaben des pU zu diesen Untersuchungen sind zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin grundlegend nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.7.2.7 und 2.7.2.8).

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

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

2.7.2.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

2.7.3 Kommentar zur Fragestellung A2: Vildagliptin/Metformin plus Insulin

2.7.3.1 Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bestehende Zulassung von Vildagliptin/Metformin plus Insulin

Vildagliptin/Metformin 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 [3].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Vildagliptin/Metformin plus Insulin

Zur Beantwortung der Fragestellung A2 zieht der pU Humaninsulin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Die für diese Fragestellung festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

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

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

2.7.3.2 Fragestellung A2 und Einschlusskriterien

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

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

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

Die Ausführungen des pU decken sich mit seiner gewählten Vergleichstherapie dahingehend, dass er nur diejenige Subpopulation der von ihm eingeschlossenen Studie als relevant erachtet, die Metformin erhalten hat (Abschnitt 4.3.1.2.2 im Dossier). Auch hier begründet er diese Einschätzung nicht.

Endpunkte

Mit Ausnahme der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Körpergewicht und Therapiezufriedenheit sind die vom pU in seiner Fragestellung (Modul 4 Abschnitt 4.2.2) genannten patientenrelevanten Endpunkte für den Einschluss von Studien nachvollziehbar. Zur Einschätzung der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Körpergewicht (Gewichtsveränderung) und Therapiezufriedenheit siehe die Dossierbewertung zu Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung (Auftrag A12-11) [11].

Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Es werden ausschließlich Studien mit einer zulassungskonformen Metformin-Dosierung von mindestens 1700 mg eingeschlossen.

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

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

Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.4.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.3.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung (Fragestellung A2)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.4.1 Informationsbeschaffung

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

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel***Studienliste des pU***

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

Bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern

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

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in Studienregistern (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1, Fragestellung A1) haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.

Aufgrund der bevorstehenden Bestandsmarkt看wertung der Gliptine wurde im Vorfeld eine systematische Literaturrecherche zu allen zugelassenen Gliptinen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern durch das Institut durchgeführt. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde ein Abgleich mit den Ergebnissen dieser systematischen Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Vildagliptin/Metformin plus Insulin identifiziert.

2.7.3.4.2 Studienpool

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

Der pU schließt eine direkt vergleichende Studien ein (LAF237A23135). Allerdings sind, wie in Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Bewertung ausführlich beschrieben, diese Studien für die Fragestellung nicht relevant.

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

2.7.3.5 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (Fragestellung A2)

Der pU legt keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin plus Insulin vor. Daher sind auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen weitere Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin plus Insulin herangezogen.

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

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

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

Der pU legt eine retrospektive Datenbankanalyse vor, die für die Dossierbewertung von Vildagliptin/Metformin nicht geeignet bzw. relevant ist (siehe Abschnitt 2.7.2.8).

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

2.7.3.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in Modul 4A (Vildagliptin/Metformin plus Insulin) in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise jeweils auf die von ihm eingeschlossene Studie LAF237A23135 [9]. Die vorgelegten Daten sind jedoch für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant. Die Angaben des pU werden daher nicht kommentiert.

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

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

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

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellung geeignet sind. Somit sind auch die Angaben des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwerten. Nähere Ausführungen dazu sind den Abschnitten 2.4.2 und 2.4.3 zu entnehmen.

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

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

2.7.3.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin plus Insulin eingesetzt.

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

Die Begründung des pU für die Vorlage weiterer Untersuchungen befindet sich in Modul 4A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Im Dossier wurden für diese Fragestellung keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin plus Insulin herangezogen. Als weitere Untersuchung wurde eine retrospektive Datenbankanalyse ergänzend dargestellt. Der pU begründet dies damit, dass die Untersuchung die tatsächliche Versorgungssituation abbilde. Diese Untersuchung ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin geeignet (siehe Abschnitt 2.7.3.7 und 2.7.3.8).

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

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

2.7.3.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

2.7.4 Kommentar zur Fragestellung A3: Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

Bestehende Zulassung von Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) ist zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können [3].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

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

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

Er postuliert, dass mangels Daten die Berechnung eines Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich war, und bemisst den Ausmaß des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie mit „nicht quantifizierbar“.

Dem wird nicht gefolgt, da keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff vorgelegt wurde und sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Indikation werden daher nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt. Um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, ist Vildagliptin/Metformin grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt. Die Zielpopulation soll sich laut pU auf 3 Indikationen beziehen:

- A1) Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Vildagliptin/Metformin).
- A2) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und Insulin nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Vildagliptin/Metformin plus Insulin).
- A3) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

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

Der pU legt eine IMS Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation in den 3 Indikationen zugrunde. Diese Studie des Unternehmens IMS Health erfasst Verschreibungsdaten zu mit verschiedenen Antidiabetika behandelten Patienten aus dem Zeitraum von Juni 2011 bis Mai 2012. Aus diesen detaillierten Daten soll sich die Anzahl der Typ-2-Diabetiker nach Medikationsstatus in Deutschland hochrechnen lassen. Die Gesamtzahl der diagnostizierten gesetzlich versicherten Typ-2-Diabetiker beträgt demnach rund 5,309 Millionen (Modul 3A des Dossiers, S. 55).

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

- A1) Für Vildagliptin/Metformin geht der pU davon aus, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin zusätzlich ein zweites OAD gegeben wird.
- A2) Für Vildagliptin/Metformin plus Insulin nimmt der pU analog an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Insulin und Metformin ein zweites OAD gegeben wird.
- A3) Für Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff trifft der pU die analoge Annahme, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin und Sulfonylharnstoff zusätzlich ein drittes OAD gegeben wird.

Weiterhin erläutert der pU, dass im Mittel circa 1,4 % der Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren einen unerkannten Diabetes haben („Dunkelziffer“). Dazu zitiert der pU die Publikation Kurth (2012) [12].

Die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation laut pU ist Tabelle 11 zu entnehmen, die auch Patienten mit einem unerkannten Typ-2-Diabetes berücksichtigt. Allerdings ist unklar, in welcher Höhe der pU den GKV-Anteil annimmt.

Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Indikation	Operationalisierung	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Vildagliptin/Metformin	Metformin + OAD	860 182 ^a
Vildagliptin/Metformin plus Insulin	Summe	410 937 ^a
	Davon: Metformin + Insulin	258 954 ^b
	Metformin + Insulin + OAD	102 702 ^b
Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD	93 728 ^a
a: Angabe des pU b: Diese Zahl beinhaltet keine Dunkelziffer. GKV: gesetzliche Krankenversicherung, OAD: orales Antidiabetikum, pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Bewertung des Instituts

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

Für die IMS-Daten weist der pU jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie. Diese Intransparenz ist als kritisch anzusehen. Die vom pU genannte Dunkelziffer ist nachvollziehbar. Insgesamt sind die für Vildagliptin/Metformin und Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff die angegebenen Anzahlen der GKV-Patienten in der Zielpopulation in ihrer Größenordnung plausibel. Für Vildagliptin/Metformin plus Insulin liegt eine Überschätzung vor, da der pU die GKV-Zielpopulation über 2 Annahmen operationalisiert: (i) Insulin + Metformin + OAD, was plausibel ist und (ii) Insulin + Metformin, was nicht zur Zielpopulation für diese Indikation zu zählen ist und daher zu einer Überschätzung führt.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

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

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Diese Dossierbewertung stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Vildagliptin/Metformin für die 3 vom pU betrachteten Indikationen auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ ein (siehe Abschnitt 2.6).

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

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

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt korrekt an, dass täglich 2 Tabletten Vildagliptin/Metformin eingenommen werden. Für Metformin und Glimperid sowie Insulin gibt der pU sowohl die Defined Daily Doses (DDD) als auch die zugelassenen Dosierungen nach Fach- und Gebrauchsinformation korrekt an.

3.2.3 Kosten

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

Der pU gibt an, dass im Jahr 2012 bei 1,5 % der verfügbaren Packungen von Glimperid sowie bei 4,7 % der verfügbaren Packungen von Metformin der Rabatt nach §130a Absatz 3b Satz 1 SGB V entrichtet wurde. Aus diesem Grund verzichtet er auf den Abzug dieses

Rabatts. Dem kann das Institut nicht folgen, da die wirtschaftlichste Packung (sprich mit dem höchsten Rabatt) innerhalb eines Wirkstoffs anzugeben ist. Nichtsdestotrotz sind die Kostenangaben für Metformin, Insulin und Glimepirid in ihrer Größenordnung plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

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

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet, dass von den 1 364 847 GKV-Patienten in der Zielpopulation 215 072 mit Vildagliptin/Metformin behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Zielpopulation sind für Vildagliptin/Metformin und Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. Dagegen liegt eine Überschätzung für Vildagliptin/Metformin plus Insulin vor. Für die IMS-Daten weist der pU jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in ihrer Größenordnung plausibel.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2, 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in Abschnitt 2.1.2 des Dossiers in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus der in der Wirkstoffkombination enthaltenen Wirkstoffe Vildagliptin und Metformin sowie anderer bereits in Deutschland zugelassenen oralen Antidiabetika.

Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

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.

Abschnitt 3.4.1 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind insbesondere im Abgleich mit dem Inhalt der jeweiligen Abschnitte 3.4.3 (Informationen aus dem Risk-Management-Plan) umfassend.

Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR (European Public Assessment Report) ergeben. Da der EPAR zu Vildagliptin/Metformin keinen Anhang IV enthält [13], wurden vom pU zu diesem Abschnitt (in Modul 3A-D) keine entsprechenden Angaben gemacht.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die fixe Kombination Vildagliptin/Metformin ist für die nachfolgend genannten Indikationen zugelassen [3]:

- Vildagliptin/Metformin 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.
- Vildagliptin/Metformin 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.
- Vildagliptin/Metformin 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.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 12 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 12: Zusammenfassung – Vildagliptin/Metformin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Vildagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff ^a plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Vildagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
A3	Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Glibenclamid, Glimpirid			

Da der Zusatznutzen in keiner Indikation belegt ist, gibt es folglich auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Der pU verwendet zur Einschätzung der Größe der Zielpopulation eine IMS Disease-Analyzer-Studie, welche die Gesamtzahl der diagnostizierten gesetzlich versicherten Typ-2-Diabetiker auf rund 5,309 Millionen hochrechnet. Für Vildagliptin/Metformin gibt der pU 860 182 GKV-Versicherten in der Zielpopulation an und für Vildagliptin/Metformin plus Insulin sowie Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff jeweils 410 937 und 93 728. Die Angaben zur Zielpopulation sind in den Kombinationen Vildagliptin/Metformin und Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. Jedoch weist der pU für die IMS-Daten die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie. Zudem liegt eine Überschätzung für Vildagliptin/Metformin plus Insulin vor.

Tabelle 13: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Indikationen	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Vildagliptin/Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	860 182 ^a	Die Angaben sind für die Kombinationen Vildagliptin/Metformin und Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch bildet der pU die Unsicherheit in den Patientenzahlen nicht hinreichend ab.
Vildagliptin/Metformin + Insulin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Insulin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	410 937 ^a	
Vildagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff	bezogen auf die Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	93 728 ^a	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Vildagliptin/Metformin			Die Kostenangaben sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Vildagliptin/Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	625,94 ^a	
Metformin + Sulfonylharnstoff ^b		76,06–277,50 ^a	
Vildagliptin/Metformin plus Insulin			
Vildagliptin/Metformin + Insulin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Insulin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	938,62–1251,30 ^a	
Humaninsulin (+ Metformin)		350,65–731,62 ^a	
Vildagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff			
Vildagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff	bezogen auf die Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	658,71–791,86 ^a	
Humaninsulin (+ Metformin)		350,65–731,62 ^a	
a: Angaben des pU b: Unter Sulfonylharnstoff versteht der G-BA Glibenclamid und Glimperid; der pU betrachtet ausschließlich Glimperid. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, 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.

Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert und Vildagliptin/Metformin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <60 ml/min nicht angewendet werden.

Seltene Fälle von Leberfunktionsstörungen wurden berichtet. Die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. Vor und während der Behandlung ist die Leberfunktion zu überprüfen. Bei erhöhten Transaminasespiegeln sollte bis zur Normalisierung häufig kontrolliert werden. Bei einem Anstieg von ALT oder AST auf das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs wird empfohlen Vildagliptin/Metformin 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.

In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren.

Vildagliptin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III-IV, Typ-1-Diabetes oder diabetischer Ketoazidose nicht empfohlen. Metformin ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz kontraindiziert, weshalb auch Vildagliptin/Metformin in dieser Patientenpopulation kontraindiziert ist.

Eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera wird empfohlen. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und Vildagliptin bei Verdacht abgesetzt werden.

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

Wegen des Wirkstoffs Metformin kann das Risiko einer Laktatazidose bei Alkoholkonsum (insbesondere Alkoholintoxikation), der Anwendung kationischer Wirkstoffe (z. B. Cimetidin) und der intravaskulären Gabe jodhaltiger Kontrastmittel erhöht sein.

Glukokortikoide, Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen hyperglykämische Aktivität, Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer können den Blutzuckerspiegels senken. Die Dosierung von Vildagliptin/Metformin muss ggf. angepasst werden.

Vildagliptin/Metformin darf während Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Eine starke Überdosierung von Metformin kann zum Auftreten einer Laktatazidose führen. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Metformin ist die Hämodialyse. Vildagliptin kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden, jedoch der durch Hydrolyse entstehende Hauptmetabolit (LAY 151). Supportive Behandlungsmaßnahmen werden empfohlen.

Als identifizierte Risiken werden der Anstieg der Lebertransaminasen und das Auftreten von Angioödemem aufgeführt. Schwerwiegende Ereignisse werden gezielt nachverfolgt.

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 11.06.2013 [Zugriff: 19.06.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO_2013-06-11.pdf.
3. Novartis Pharma. Eucreas: Fachinformation [online]. 02.2013 [Zugriff: 19.06.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the long-term effect of treatment with LAF237 50 mg bid to glimepiride up to 6 mg daily as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: study no LAF237A 2308; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
5. Ikfe Cro. Effect of adding vildagliptin on beta cell function and cardiovascular risk markers in patients with moderate metabolic control during metformin monotherapy: study CLAF237ADE06T; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
6. Novartis. Prospective, randomised, open-label study comparing over 6 months the clinical benefit on hypoglycaemia of vildagliptin versus another oral antidiabetic drug as add-on therapy in elderly patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin alone: study CLAF237AFR03; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
7. Jeon HJ, Oh TK. Comparison of vildagliptin-metformin and glimepiride-metformin treatments in type 2 diabetic patients. Diabetes Metab J 2011; 35(5): 529-535.
8. Sanofi Aventis. Amaryl: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 30.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Novartis. A 24-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of vildagliptin 50mg bid as an add-on therapy to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus: study no CLAF237A23135; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16. [online]. 12.04.2013 [Zugriff: 03.05.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

11. 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-](https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf)

[11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf).

12. Kurth BM. Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55(8): 980-990.

13. European Medicines Agency. Galvus: European public assessment report; variation EMEA/H/C/xxxx/WS/0272 [online]. 20.09.2012 [Zugriff: 12.03.2013]. URL:

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000771/WC500139174.pdf.

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

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Fritsche, Andreas	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenvertretern vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen.

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

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

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

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?