

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V -
Vildagliptin**

Vom 1. Oktober 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	25
4. Verfahrensablauf	25

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 3 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Vildagliptin ist somit der 1. April 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der

Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 28. März 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vildagliptin (Galvus®/ Jalra® /Xiliarx®) gemäß Fachinformation (Stand Oktober 2012):

Galvus®/ Jalra®/Xiliarx® ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit

- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,

- einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.¹

In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

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

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

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

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

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

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

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

¹ Aufgrund des Verordnungsauusschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt dieses Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung von Vildagliptin nach § 35a SGB V.

- a) Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

1. Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika sowie für Insulin.

2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Vildagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

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

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013) und Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) vor.

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

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Sulfonylharnstoffe und Metformin zur zweckmäßigen

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

³ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

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

Da in der Monotherapie gemäß dem Anwendungsgebiet von Vildagliptin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Möglich ist jedoch in der oralen Behandlung der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

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

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Vildagliptin im Stimmnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stimmnahmeverfahrens vom 07.12.2010). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und

Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{5,6}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt^{6,7,8}.

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

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

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

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

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

- c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff, bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

⁵ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.

⁶ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

⁷ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

⁸ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

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

1. Sulfonylharnstoffe, Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika und Inkretinmimetika. In der vorliegenden Zulassungskonstellation von Vildagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist die Anwendung von Metformin ungeeignet, folglich ist Metformin als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht zu ziehen.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Vildagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).
In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.
Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁷.

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

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

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt^{2,3,4}. Für die Kombination mit Sulfonylharnstoffen ist Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Humaninsulin allein, die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

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

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

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

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

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt^{5, 6, 7}.

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

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

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden weiteren Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (wie z.B. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert. Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

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

Siehe Ausführungen zu d)

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vildagliptin wie folgt bewertet:

- a) Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

Für Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für diese Patientenpopulation ein adjustierter indirekter Vergleich für Vildagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glimepirid durchgeführt. Als Brückenkompator für den indirekten Vergleich wählt der pharmazeutische Unternehmer den Wirkstoff Gliclazid und schließt auf der Vildagliptin-Seite die Studie LAF237A2310 sowie auf der Sulfonylharnstoff-Seite die Studien GUIDE und Kaneko 1993 ein, in denen eine Intervention von Glimepirid gegenüber Gliclazid verglichen wird.

Diese Studien sind jedoch aus folgenden Gründen nicht für einen indirekten Vergleich geeignet:

Die Anwendungsvoraussetzung von Vildagliptin in der Monotherapie gemäß Zulassung ist eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber Metformin. Eine Metformin-Unverträglichkeit könnte beispielsweise durch nicht tolerierbare persistierende gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle geprägt sein.

Die Einschlusskriterien der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie LAF237A2310) lassen jedoch darauf schließen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Metformin-Kontraindikation aufwies. Vielmehr war eine Notfallbehandlung mit Metformin in der Studie (ab Woche 24) vorgesehen. Somit wurde die Mehrheit der Patienten in den Studien nicht zulassungskonform behandelt und entspricht nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation. Dies gilt ebenfalls für die zwei vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien zum Vergleich von Glimperid gegenüber Gliclazid (GUIDE und Kaneko 1993), zu denen der pharmazeutische Unternehmer die Subgruppenergebnisse der nur mit Diät vorbehandelten Patienten in den indirekten Vergleich einschließt.

Patienten, die bereits einen Therapie-Versuch mit Metformin durchlaufen haben und Metformin aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen abgesetzt haben, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium als Patienten, die ohne Vorbehandlung Vildagliptin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können sich unterschiedliche Therapieeffekte ergeben. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation, die eine Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweist, nicht gegeben. Dieser Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht erfolgt.

Die Zulassung eines Arzneimittels beschreibt die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. Folglich bezieht sich die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung. Da die Mehrheit der Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufwies und somit in den Studien nicht zulassungskonform behandelt wurde, erachtet der G-BA die Studien des indirekten Vergleiches als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Vildagliptin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid).

Darüber hinaus unterschieden sich die Titrationsphasen hinsichtlich der Zielwertvorgaben und Dosierungen für die Sulfonylharnstoff-Titration sowie der maximalen Sulfonylharnstoff-Dosierungen studienübergreifend. In der Studie LAF237A2310 erfolgte eine 12-wöchige Titration von Gliclazid ausgehend von einer Initialdosis von 80 mg pro Tag in Schritten um jeweils 80 mg bis zu einer maximalen Tagesdosis von 320 mg, wenn der Nüchtern-Plasma-Glucose-Wert zu Woche 4, 8 und 12 > 126 mg/dl betrug. In der Studie GUIDE wurde in einer 9-wöchigen Titrationsperiode eine Erhöhung der Gliclazid MR⁹-Dosis alle drei Wochen auf die nächste Dosisstufe - ausgehend von einer Initialdosis von 30 mg Gliclazid MR⁸ - bis zu einer maximalen Tagesdosis von 120 mg Gliclazid MR vorgenommen, wenn der Nüchtern-Plasma-Glucose-Wert > 90 bis 140 mg/dl betrug. In der Studie Kaneko 1993 betrug die Gliclazid-Initialdosis dagegen nur 40 mg und wurde im Allgemeinen alle vier Wochen auf eine max. Tagesdosis von 160 mg derart erhöht, dass sich der Blutzucker des Patienten so

⁹ Gliclazid MR 30 – 120 mg und Gliclazid 80 – 320 mg sind dosisäquivalent.

gut wie möglich an den Normalbereich¹⁰ annäherte. Aufgrund der deutlich niedrigeren Gliclazid-Dosierung sowie der unterschiedlichen Titrationsstrategien ist insbesondere der Brückenkomparator der Studie Kaneko 1993 nicht vergleichbar zu dem der Studie LAF237A2310 und GUIDE. Insgesamt besteht somit Unsicherheit dahingehend, ob der Brückenkomparator Gliclazid für diese drei Studien ausreichend ähnlich ist.

Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil lagen zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Vildagliptin in der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht ausreichen und Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) - festgestellt wird.

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

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

Begründung:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Diese Studien werden wie folgt bewertet:

Studie LAF237A2308

In dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen 104-wöchigen Studie wurde eine Intervention von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination aus Metformin und dem Sulfonylharnstoff Glimepirid bei Patienten im Alter von 18 bis 73 Jahren mit unzureichender Monotherapie mit Metformin (mit maximal verträglicher Dosis von 1500 mg Metformin täglich) verglichen. Als Kriterium für eine unzureichende Blutzuckereinstellung

¹⁰ Der Normalbereich für die blutzuckergesteuerte Therapie während der Studie wurde in der vorliegenden Übersetzung der Publikation nicht definiert.

wurde ein HbA1c-Wert von $> 6,5\%$ und $\leq 8,5\%$ gewählt. Die Patienten im Interventionsarm (1562 Patienten) erhielten 50 mg Vildagliptin 2-mal täglich und Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mind. 1500 mg täglich; im Vergleichsarm (1556 Patienten) erhielten Patienten Glimperid einmal täglich in einer Dosierung von 2 mg, 4 mg oder 6 mg und Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung. Die Initialdosis des Sulfonylharnstoffes Glimperid betrug für alle Patienten 2 mg, die Titration dieses Wirkstoffes zur nächsten Dosisstufe von 4 mg und bis zu 6 mg täglich erfolgte zu Woche 4 und 8 oder zu jeder weiteren Visite, wenn der Nüchtern-Blutglukose Wert > 100 mg/dl (entsprechend > 112 mg/dl Plasmaglukose) betrug und eine Titration nicht aufgrund des Hypoglykämierisikos kontraindiziert erschien. 417 der 1556 Patienten im Vergleichsarm (Glimperid-Arm) erhielten über den gesamten Studienverlauf eine konstante Glimperid-Dosis von 2 mg pro Tag.

Mit einer Initialdosis von 2 mg und einer schrittweisen Dosiserhöhung um jeweils 2 mg auf ggf. bis zu 6 mg erfolgte in dieser Studie eine intensive Titration des Sulfonylharnstoffes Glimperid. Auch wenn die Gabe dieser Initialdosis bzw. eine Dosissteigerung um jeweils 2 mg aus den Angaben in der Fachinformation ableitbar ist¹¹, erscheint es fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle Patienten geeignet ist. Gemäß Fachinformation wird empfohlen, die Behandlung mit Glimperid mit einer niedrigen Dosierung zu beginnen und in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechsellage schrittweise die Dosis zu erhöhen. Dies schließt auch eine Initialdosis von 1 bis 2 mg ein, so dass für einen Teil der Patienten eine Initialdosis von 1 mg ausreichend gewesen wäre. Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass im Verlauf der anschließenden Titration eine Dosis von 3 mg oder 5 mg für einen Teil der Patienten die erforderliche Dosis für eine adäquate Blutzuckerkontrolle dargestellt hätte und somit ein Teil der Patienten durch fehlende Titration ggf. unterdosiert war, bzw. durch eine Dosiserhöhung um ausschließlich 2 mg auf eine Tagesdosis von 4 mg oder 6 mg überdosiert war. Somit war eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten einer zulassungskonformen Glimperid-Dosierung in dieser Studie nicht möglich.

Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von > 100 mg/dl (entsprechend 112 mg/dl Plasmaglukose), ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird¹². Bereits bei etwas höheren Werten, die somit ebenfalls noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen.

Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei 7,3 %, bei 50 % der Patienten $\leq 7,2\%$ und somit bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %¹². Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung, insbesondere vor dem Hintergrund des straffen Titrationsschemas, angezeigt war.

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

Zu den Ergebnissen der Studie:

Mortalität und Morbidität

¹¹ Fachinformation Amaryl (Glimperid), Stand April 2013

¹² Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbruchern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

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

Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

In der Studie traten im Vildagliptin-Arm nicht schwere Hypoglykämien (bestätigte Hypoglykämien, Blutglukosewert < 50 mg/dl; Grad 1 Hypoglykämien mit oder ohne spezifische Behandlungsfolge, ohne Fremdhilfe) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (34 (2,2 %) vs. 266 (17,5 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,09; 0,18], p < 0,001). Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Wie bereits ausgeführt, wurde mit einer Initialdosis von 2 mg und der schrittweisen Dosiserhöhung um jeweils 2 mg eine intensive blutzuckersenkende Therapie verfolgt, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden sein kann, insbesondere vor dem Hintergrund des niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes von durchschnittlich 7,3 %. Darüber hinaus konnte eine Titration des Sulfonylharnstoffes ab einem Blutglukose-Wert, der bereits im unteren anzustrebenden Bereich liegt (> 100 mg/dl Blutglukose, entsprechend 112 mg Plasmaglukose), erfolgen¹³. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein schnelles Absinken des HbA1c-Wertes in den ersten 16 Wochen im Glimepirid-Arm zu beobachten (mittlerer HbA1c-Wert = 6,6 % zu Woche 16). Im Vildagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-

¹³ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Vildagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein; diese war im Vergleich zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt.

Es ist anzunehmen, dass die stärker ausgeprägte Blutzuckersenkung und damit das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie im Glimepirid-Arm nicht allein auf die verwendeten Wirkstoffe, sondern auch auf intensive Glimepirid-Titration in der Anfangsphase der Studie zurückzuführen ist. Auf die gemäß Studienprotokoll ausschließlich mögliche Initialdosis von 2 mg Glimepirid, die nicht die gemäß Fachinformation ebenfalls mögliche Minimaldosis von 1 mg berücksichtigt, kann das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien im Glimepirid-Arm bereits in den ersten vier Wochen der Studie zurückgeführt werden. Auch im weiteren Verlauf der Studie traten weiterhin kontinuierlich Hypoglykämien, insbesondere im Glimepirid-Arm, auf; allerdings war die deutlich stärkere Blutzuckersenkung unter Glimepirid im Vergleich zu Vildagliptin ebenfalls über den gesamten Studienverlauf bis zum Studienende sichtbar. Im Glimepirid-Arm führten Hypoglykämien bei 14 Patienten zu einem Studienabbruch, wohingegen im Vildagliptin-Arm kein Patient die Therapie aufgrund eines hypoglykämischen Ereignisses abbrach.

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

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

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

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

Für die anderen im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Ein Zusatznutzen von Vildagliptin in Kombination mit Metformin bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende/schwere/nicht-schwere bestätigte Hypoglykämien, Gesamtrate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse) lässt sich daher insgesamt nicht ableiten.

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

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

Studie LAF237AFR03

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

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

Des Weiteren war ein Einschlusskriterium für die Studie ein HbA1c-Wert von > 6,5%. Dieser Wert liegt am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen HbA1c-Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten, insbesondere in Anbetracht des hohen Patientenalters, überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war, da für Patienten höheren Alters laut Leitlinien ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 % und 8 % als sinnvoll erachtet wird.¹⁴.

Jeon 2011

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

Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet, da sowohl therapienaive als auch Patienten eingeschlossen wurden, die auf eine Monotherapie mit oralen Antidiabetika (Glimepirid oder Metformin) für weniger als 6 Monate eingestellt waren. Therapienaive Patienten oder Patienten, die mit einem Sulfonylharnstoff vorbehandelt wurden, entsprechen jedoch nicht der Zielpopulation (Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist).

Diejenigen Patienten, die mit Metformin vorbehandelt wurden, erhielten in der Vorbehandlung eine Tagesdosis von 500 mg bis 1000 mg Metformin. Dies entspricht lediglich 17 % bis 33 % der maximal zugelassenen täglichen Metformin-Dosis von 3000 mg. Es ist davon auszugehen, dass diese geringen Metformin-Dosierungen nicht für alle Patienten auch die maximal verträgliche Dosis darstellen, so dass auch diese Patienten nicht der Zielpopulation entsprachen.

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

LAF237ADE06T

In diese randomisierte, offene, monozentrische 24-wöchige Studie wurden insgesamt 45 Patienten im Alter von 30 bis 80 Jahren eingeschlossen, bei denen gemäß Einschlusskriterium „trotz einer Metformin-Monotherapie in einer stabilen, maximalen oder maximal verträglichen Dosis keine ausreichende Blutzuckerkontrolle“ erreicht wurde. Es finden sich jedoch keine Angaben zur Dosierung der Metformin-Behandlung der Patienten vor der Randomisierung. Nach der Randomisierung erhielten alle Patienten eine tägliche

¹⁴ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Dosis von 2000 mg Metformin (zwei mal tägliche Gabe der Fixkombination Vildagliptin 50 mg/Metformin 1000 mg ohne zusätzliche Metformin-Gabe im Interventionsarm; Glimepirid 1 mal täglich 1 - 4 mg plus 1000 mg Metformin zwei mal täglich im Kontrollarm), unabhängig von ihrer jeweiligen Metformin-Dosierung vor Studienbeginn. Es erscheint fraglich, ob alle Patienten vor Studienbeginn tatsächlich eine Dosierung von genau 2000 mg erhalten haben, oder auch deutlich höhere oder niedrigere Metformin-Dosierungen erhielten. Des Weiteren ist somit auch nicht auszuschließen, dass für einen Teil der Patientenpopulation die maximal verträgliche Metformin-Dosierung, unter der keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden konnte, deutlich > 2000 mg betrug. Damit entspricht die untersuchte Patientenpopulation nicht der Zielpopulation. Somit ist auch die Studie LAF237ADE06T nicht geeignet, die vorliegende Fragestellung zu beantworten.

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

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

c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist

Für Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

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

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

Begründung:

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

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

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

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer werden in dieser Patientengruppe für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden und zum anderen Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin allein behandelt wurden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin plus Humaninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie; diese Patientengruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.

Für Patienten, die mit Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin behandelt wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 vorgelegt und nur die Patienten ausgewertet, die eine Vorbehandlung mit Metformin erhielten.

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

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

wiederholten hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten möglich. Auch ein Wechsel des Therapieregimes oder eine Gabe eines kurzwirksamen Insulins war nicht erlaubt.

Bei der Kombinationstherapie eines oralen Antidiabetikums mit Insulin ist es jedoch üblich, die Insulindosis sowie auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle diabetische Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen und bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie zu optimieren, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, und nicht erst als Reaktion auf diese Ereignisse. Das strikte Vorgehen in der Studie LAF237A23135, die Insulindosis unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diese Studie ist somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Für den Vergleich der Kombination Vildagliptin mit Insulin allein gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin hat der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Insulin vorlegt. Es wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens insgesamt 9 Studien eingeschlossen.

Auf der Seite der Intervention Vildagliptin plus Insulin schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie LAF237A23135 ein, die auch für den direkten Vergleich der Intervention Vildagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin vorgelegt wurde, und wertet für den indirekten Vergleich die Teilpopulation aus, die keine Metformin-Vorbehandlung erhielt (89 im Interventions- bzw. 84 Patienten im Vergleichsarm). Auf der Seite der Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin werden 8 Studien eingeschlossen (Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999, Aviles-Santa 1999, Douek 2005 und Guigliano 1993). Dabei stellt die Studie LAF237A23135 die Verbindung zwischen dem Brückenkomparator Insulin (ohne Metformin) zu Vildagliptin plus Insulin her. In den weiteren Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, ist eine Vergleichbarkeit des jeweiligen Brückenkomparators Insulin ggf. plus Placebo zur Referenzstudie LAF237A23135 nicht gegeben. In der Studie LAF237A23135 war die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, d.h. Insulintyp und -therapieregime durften nicht verändert und die Dosis des Insulins musste stabil gehalten werden (s.o.), wohingegen in allen anderen für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien im Verlauf der Studie eine patientenindividuelle Optimierung der Insulindosis möglich war. Da die Behandlung, die als Brückenkomparator betrachtet werden soll, somit in den jeweiligen Studienarmen offensichtlich unterschiedlich ist, liegt für den vorgelegten indirekten Vergleich kein gemeinsamer Brückenkomparator vor, der die Ähnlichkeitsannahme erfüllt. Folglich sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht valide zu interpretieren.

Des Weiteren sind die Studien Civera 2008, Vähätalo 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999, Douek 2005 und Guigliano 1993 nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da die untersuchten Patientenpopulationen nicht der für die Beantwortung der Fragestellung erforderlichen Zielpopulation entsprechen. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter einer Monotherapie (z.B. Giugliano 1993, Ryysy 2001 und Mäkimattila 1999) oder Kombinationstherapie (z.B. Vähätalo 2007, Civera 2008, Douek 2005) mit oralen Antidiabetika keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichten. Es wurden jedoch nicht Patienten mit stabiler Insulindosis und unzureichender glykämischer Kontrolle untersucht; eine vorherige Insulintherapie war mitunter sogar als Ausschlusskriterium definiert (Studien Ryysy 2001 und Mäkimattila 1999). Patienten, die bereits eine stabile Insulindosis erhalten haben und hiermit keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichen, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium als Patienten, die bisher nur eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) oder eine kombinierte OAD-Therapie, jedoch bisher kein Insulin erhalten haben. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen

können sich unterschiedliche Therapieeffekte ergeben. Deshalb ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien auf die in der Zulassung geforderte Patientenpopulation nicht ohne weiteres gegeben.

Bei der Studie Yilmaz 2007 handelt es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie. Im Rahmen der Studien Civera 2008, Vähätalo 2007, Yilmaz 2007, Ryysy 2001, Mäkimattila 1999 und Guigliano 1993 war keine Optimierung der Insulintherapie hinsichtlich Wechsel des Insulintyps oder –therapieregimes möglich. Bei einer Insulintherapie ist es jedoch üblich, nicht nur die Insulindosis, sondern auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin/Mischinsulin) regelmäßig und zeitnah an die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten anzupassen und bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie zu optimieren, um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, und nicht erst als Reaktion auf diese Ereignisse. Das strikte Vorgehen in diesen Studien – ebenso wie in Studie LAF237A23135 – das Therapieregime unverändert beizubehalten, entspricht somit nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diese Studien sind somit zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Galvus[®]/ Jalra[®]/ Xiliarx[®] (Wirkstoff: Vildagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2013):

Galvus[®]:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf

Jalra[®]:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001048/WC500038241.pdf

Xiliarx[®]:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001051/WC500057684.pdf

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

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

2.4 Therapiekosten

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

Verbrauch:

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

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

Für Vildagliptin als Monotherapie oder in Zweifach-Kombination mit Metformin, Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff oder in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) wird eine zweimal tägliche Dosierung von je 50 mg (100 mg täglich) empfohlen. Für die Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff beträgt die empfohlene Dosis 50 mg einmal täglich morgens.

Für Metformin in Kombination mit Insulin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen von bis zu 3 g Metformin täglich, verteilt über 2 - 3 Tagesdosen, möglich. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/ Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 mg - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Dosis von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Anfangsdosis von Glimepirid in der Monotherapie beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise erhöht werden. Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Glimepirid-Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹⁵ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 – 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Kosten:

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

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,85 € und ein 10%iger Abschlag vom

¹⁵ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

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

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

Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder einer Metformin-Unverträglichkeit ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
---------	-------	---------------------

AG § 35a	21. August 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	30. Juli 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2013 6. August 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung
AG § 35a	20. August 2013 3. September 2013 17. September 2013	Beratung über die Dossierbewertung sowie das Addendum des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2013	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Oktober 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken