

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Vildagliptin (Galvus<sup>®</sup>, Jalra<sup>®</sup>, Xiliarx<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 25.03.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

## Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP	Cytochrom P
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
KI	Konfidenzintervall
NYHA	New York Heart Association
RR	Relatives Risiko
SU	Sulfonylharnstoffe
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

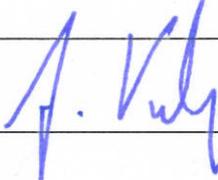
<b>Name:</b>	Timo Wasmuth	Dr. Andreas Kress
<b>Position:</b>	Head Health Economics and Outcomes Research	Head Market Access
<b>Adresse:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland	
<b>Telefon:</b>	+49 911 273-12498	
<b>Fax:</b>	+49 911 273-15498	
<b>E-Mail:</b>	timo.wasmuth@novartis.com	
<b>Unterschrift:</b>		

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Novartis Europharm Limited</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Vereinigtes Königreich</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Vildagliptin</b>
<b>Markenname:</b>	<b>Galvus<sup>®</sup>, Jalra<sup>®</sup>, Xiliarx<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A10BH02</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Vildagliptin bewirkt eine rasche, selektive und vollständige Hemmung der DPP-4-Aktivität, die sowohl nüchtern als auch postprandial zu erhöhten Konzentrationen der Inkretine GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1) und GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) führt. Dadurch wird die Glukosesensitivität der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Zellen verbessert, der Insulin/Glukagon-Quotient steigt glukoseabhängig. Dieser Anstieg des Insulin/Glukagon-Quotienten bei hyperglykämischer Stoffwechsellage führt zu einer verminderten hepatischen Glukoseproduktion und einer Senkung des Blutzuckers.

Aufgrund der glukoseabhängigen Insulin- bzw. Glukagonsekretion ist das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme unter Vildagliptin gering. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil von Vildagliptin gegenüber Präparaten anderer Substanzklassen dar, welche eine glukoseunabhängige Insulinsekretion fördern und somit, wie therapeutisch angewandtes Insulin selbst auch, das Risiko hypoglykämischer Stoffwechselsituationen sowie einer Gewichtszunahme deutlich erhöhen (z. B. Sulfonylharnstoffe, Glinide). Inkretinmimetika ähneln in ihrer Wirkweise den Gliptinen. Glitazone und Metformin, dessen Wirkmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist, bewirken eine Senkung des Blutzuckerspiegels über eine Verringerung der Insulinresistenz und somit eine verbesserte Glukoseverwertung ohne die Insulinsekretion zu stimulieren, wodurch das Risiko des Auftretens einer Hypoglykämie und einer Gewichtszunahme gering ist.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Galvus<sup>®</sup>/Jalra<sup>®</sup>/Xiliarx<sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2:</p> <p>Als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.</li> </ul> <p>In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,</li> <li>• 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,</li> </ul>	<p>Erstzulassung                      Galvus<sup>®</sup>: 26.09.2007 /                      Jalra<sup>®</sup>, Xiliarx<sup>®</sup>:                      19.11.2008</p> <p>Zulassungserweiterung                      Monotherapie                      Galvus<sup>®</sup>/Jalra<sup>®</sup>/Xiliarx<sup>®</sup>:                      30. 01.2012</p>	<p>A</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.</li> </ul> <p>In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</li> </ul> <p>Galvus<sup>®</sup>/Jalra<sup>®</sup>/Xiliarx<sup>®</sup> 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.</p>	<p>Zulassungserweiterung Dreifachtherapie Galvus<sup>®</sup>/Jalra<sup>®</sup>/Xiliarx<sup>®</sup>: 29.10.2012</p> <p>Zulassungserweiterung Kombinationstherapie mit Insulin Galvus<sup>®</sup>/Jalra<sup>®</sup>/Xiliarx<sup>®</sup>: 29.10.2012</p>	
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A1	Monotherapie	Sitagliptin <i>hilfsweise:</i> Sulfonylharnstoffe <sup>c</sup>
A2	Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin	Sitagliptin + Metformin <i>hilfsweise:</i> Sulfonylharnstoffe <sup>c</sup> + Metformin
A3	Zweifach- Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff	Sitagliptin + Sulfonylharnstoffe <i>hilfsweise:</i> Humaninsulin <sup>d</sup> + Sulfonylharnstoffe <sup>c</sup>
A4	Kombinationstherapie mit einem Insulin mit oder ohne Metformin	Sitagliptin + Insulin <i>hilfsweise:</i> Humaninsulin <sup>d</sup> + Metformin
A5	Dreifach- Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoffe <i>hilfsweise:</i> Humaninsulin <sup>d</sup> + Metformin

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist auf Grund der vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Verfahrensordnung spezifizierten Kriterien (siehe §6 Abs. 3 VerfO) ausschließlich die Therapie mit Sitagliptin bzw. die Kombination mit Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten. Im vorliegenden Dossier bedient sich der pharmazeutische Unternehmer lediglich hilfsweise der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie sie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 12.09.2012 bestimmt wurde.

c: Als Sulfonylharnstoffe kommen gemäß G-BA Glimperid und Glibenclamid in Frage. Der pU hat für das vorliegende Dossier Glimperid gewählt. Sofern kein Vergleich mit Glimperid möglich war, wurde ein Vergleich mit Glibenclamid geprüft.

d: Als Insuline kommen gemäß G-BA nur Humaninsuline einschließlich NPH-Insulin in Frage.

Thiazolidindione sind in Deutschland nicht durch die GKV erstattungsfähig. Die Zweifachkombinationstherapie mit einem Thiazolidindion ist gemäß Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ vom 12.09.2012 (Vorgangsnummer 2012-B-035, 2012-B-036) nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Metformin ist in der Monotherapie (A1) und der Kombinationstherapie mit Metformin (A2) oder Sulfonylharnstoff (SU; A3) als zVT irrelevant, da Vildagliptin nur bei Patienten indiziert ist, bei denen Metformin kontraindiziert ist (A1, A3) bzw. allein nicht ausreichend wirksam

(A2). SU sind bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Aufgrund der Entwicklung in der täglichen Praxis und der Sicherheits-Datenlage werden SU nicht als zVT betrachtet. Insuline bergen, wie auch SU ein sehr hohes Hypoglykämierisiko und kommen daher als zVT nicht in Frage. Als zVT kommen nur DPP-4-Inhibitoren in Frage. Weitere Therapieoptionen sind aufgrund negativer Nutzenbewertungen oder geringer Bedeutung in der Praxis nicht relevant. Die Substanzklasse ist grundsätzlich sehr homogen. DPP-4-Inhibitoren senken den HbA1c ohne Gewichtszunahme oder erhöhtes Hypoglykämierisiko. Sie zeigen gute Sicherheit und Verträglichkeit, einen positiven Einfluss auf den Lipidstoffwechsel und im Gegensatz zu anderen Substanzen kein erhöhtes makrovaskuläres Risiko. Vildagliptin hat im Vergleich zu anderen Therapien ein niedrigeres Risiko für kardio-zerebrovaskuläre Komplikationen. Vildagliptin zeichnet sich durch eine lang anhaltende kovalente Bindung aus. Die Verstoffwechslung von Vildagliptin erfolgt unabhängig von CYP450 Enzymen. Unter den DPP-4-Inhibitoren ist Sitagliptin als das am häufigsten verordnete Gliptin als zVT zu präferieren.

**1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Medizinischer Nutzen:**

Der medizinische Nutzen von Vildagliptin wurde in mehreren placebokontrollierten Studien bestätigt.

	Monotherapie (A1)	+ Metformin (A2)	+ Sulfonylharnstoff (A3)	+ Insulin mit oder ohne Metformin (A4) <sup>b</sup>	+ Metformin + Sulfonylharnstoff (A5)
	<u>vs. Placebo<sup>a</sup></u>	<u>vs. Placebo + Metformin</u>	<u>vs. Glimepirid + Placebo</u>	<u>vs. Insulin + Placebo</u>	<u>vs. Glimepirid + Metformin + Placebo</u>
<b>HbA1c-Veränderung</b> als Differenz zum Komparator	-0,73 95 %-KI [-1.11; -0.35] p < 0,001  -0,49 95 %-KI [-0,84; -0,14] p = 0,006  -0,57 95 %-KI [-0.81; -0.33] p < 0,001	-1,10 95 %-KI [-1,37; -0,84] p < 0,001	-0,64 95 %-KI [-0,90; -0,39] p < 0,001	-0,84 95 %-KI [-1,21; -0,47] p < 0,001	-0,76 95 %-KI [-0,98; -0,53] p < 0,001
<b>Hypoglykämien</b>	selten				
<b>Körpergewicht</b>	Keine Zunahme				
<b>UEs (%)</b>	59,3 vs. 57,6 62,3 vs. 61,8 47,5 vs. 45,3	65,0 vs. 63,5	67,1 vs. 64,2	57,7 vs. 47,5	50,3 vs. 47,5
a: Studien LAF237A2384, - 2301 und – 23150 b:nur Vildagliptin + Insulin					

### Medizinischer Zusatznutzen:

#### Die Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin (A2):

- Reduziert das Hypoglykämierisiko signifikant um ungefähr 90 % bei vergleichbarer Senkung des HbA1c (bei Betrachtung der gesamten Studiendauer wie auch bei Betrachtung ausschließlich des zweiten Behandlungsjahres).
- Zeigt einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichts. Patienten unter Vildagliptin + Metformin nehmen nicht an Gewicht zu.
- Senkt das Risiko für unerwünschte Ereignisse (UE) und Behandlungsabbrüche. Insbesondere waren die Patienten signifikant seltener von Asthenie, Müdigkeit, Schwindel und Tremor betroffen.

	<b><u>Vildagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin</u></b>
<b>Hypoglykämierisiko</b>	Meta-Analyse: RR 0,10; 95 %-KI: [0,06; 0,17], p < 0,001
<b>Risiko für Grad 2 Hypoglykämien</b>	RR 0,12 (95 %-KI: [0,02; 0,99], p = 0,045
<b>schwere Hypoglykämien</b>	0 vs. 14
<b>Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zur Kontrollgruppe</b>	Meta-Analyse: -2,22 kg; 95 %-KI: [-2,59; -1,85], p < 0,001
<b>Reduziertes Risiko für UE</b>	Meta-Analyse: RR 0,82; 95 %-KI: [0,74; 0,9]; p < 0,001
<b>Reduziertes Risiko für SUE</b>	Meta-Analyse: RR 0,49; 95 %-KI: [0,27; 0,88]; p = 0,02
<b>Weniger Behandlungsabbrüche</b>	RR 0,78; 95 %-KI: [0,63; 0,97]; p = 0,03

#### Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin (A4):

- Vildagliptin + Insulin + Metformin senkt den HbA1c deutlich stärker und ohne relevanten Anstieg der Hypoglykämierate (HbA1c-Veränderung als Differenz zur Kontrollgruppe: -0,63 mit 95 %-KI: [-0,86; -0,39], p < 0,001).
- Vildagliptin + Insulin zeigt vergleichbare HbA1c-Senkung bei tendenziell niedrigerer Hypoglykämierate (HbA1c-Veränderung als Differenz zur Kontrollgruppe Insulin + Metformin: -0,27 mit 95 %-KI: [-0,78; 0,24], p = 0,30).
- Patienten unter Vildagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) nehmen nicht an Gewicht zu.
- Zeigt keinen relevanten Unterschied im Risiko für UE und konsistente Effekte in den Subgruppen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Bereiche A1, A3 und A5 sind keine Vergleichsdaten mit der zVT verfügbar.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht<sup>b</sup></b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>	
A1	Monotherapie	ja
A2	Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin	ja
A3	Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff	ja
A4	Kombinationstherapie mit einem Insulin mit oder ohne Metformin	ja
A5	Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Ausmaß des Zusatznutzens von Vildagliptin:

Indikation	Evidenz	HbA1c	Körpergewicht	Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse	Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie (A1)	Indirekter Vergleich aus RCT	=	=	=	Nicht bestimmbar	<b>Nicht quantifizierbar</b>
Zweifach-Kombinations- therapie mit Metformin (A2)	Direkter Vergleich aus RCT	=	✓✓	✓✓	✓✓	<b>Beträchtlich</b>
Zweifach-Kombinations- therapie mit Sulfonylharn- stoffen (A3)	Kein Vergleich möglich	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	<b>Nicht quantifizierbar</b>
Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) (A4)	Direkter Vergleich aus RCT (Subgruppe mit Metformin)	✓✓ (mit Metformin)	/ (mit Metformin)	= (mit Metformin)	= (mit Metformin)	<b>Gering</b>
	Indirekter Vergleich aus RCT (Subgruppe ohne Metformin)	= (ohne Metformin)	/ (ohne Metformin)	✓ (ohne Metformin)	Nicht bestimmbar (ohne Metformin)	
Dreifach-Kombinations- therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (A5)	Kein Vergleich möglich	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	<b>Nicht quantifizierbar</b>

✓✓: Vildagliptin signifikant besser

✓: Vildagliptin tendenziell besser

=: kein Unterschied nachweisbar

/: Vildagliptin gewichtsneutral

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In die Bewertung des Zusatznutzens im direkten und indirekten Vergleich wurden ausschließlich RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die Studien sind für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial zeigten sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studien und deren Endpunkte.

Die Studien enthalten patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität (HbA1c-Senkung, Inzidenzen von Hypoglykämien, Körpergewichtsveränderung, und UE). Studien mit Endpunkten zur Mortalität waren nicht verfügbar. Die Studiendauer der ausgewählten RCT beträgt mindestens 24 Wochen.

Die Aussagekraft der oben genannten RCT ist somit als sehr hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Die verwendeten Endpunkte sind außerdem, wie in Abschnitt 4.2.5.1 ausführlich erläutert, patientenrelevant.

Die indirekten Vergleiche sind soweit durchführbar die bestverfügbare Evidenz, da keine direkten Vergleichsstudien existieren. Die Methodik des indirekten Vergleichs folgt den Empfehlungen des G-BA und IQWiG.

Der patientenrelevante Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann für den folgenden Indikationsbereich als beträchtlich beschrieben werden.

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

- deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist (**Vildagliptin in der Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin – A2**)

Der patientenrelevante Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann für den folgenden Indikationsbereich als gering beschrieben werden.

- wenn Diät und Bewegung und eine stabile Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen (**Vildagliptin in der Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin – A4**).

Aufgrund der Studien der Klasse 1-Evidenz, die der Bewertung zugrunde liegen, kann der Zusatznutzen als gesichert angesehen werden.

Für den Indikationsbereich der Monotherapie (A1) war ein Vergleich nur eingeschränkt möglich, für die Indikationsbereiche der Zweifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen (A3) und der Dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (A5) war aufgrund der Datenlage die Berechnung eines Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Somit ist das Ausmaß des Zusatznutzens

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Vildagliptin, das sich in den randomisierten kontrollierten Studien mit anderen Komparatoren gezeigt hat, nicht quantifizierbar.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Für die Therapie mit Vildagliptin und seinen Kombinationstherapien kommen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Frage. Die Zielpopulation definiert sich weiterhin ausschließlich über das Therapieversagen oder die Nichtanwendbarkeit bestimmter Wirkstoffe bzw. Therapieoptionen. Für eine Therapie mit Vildagliptin kommen Patienten mit folgender Charakterisierung in Frage:

- A1: 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.
- A2: In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.
- A3: In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie 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.
- A4: für die Anwendung in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.
- A5: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Eine optimale Therapie soll eine effektive und stabile Blutzuckersenkung in Mono- oder Kombinationstherapie gewährleisten und idealerweise die physiologischen Funktionen der  $\beta$ -Zellen verbessern. Dies soll bei günstigem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, niedriger Hypoglykämierate, geringem kardiovaskulären Risiko und ohne Gewichtszunahme erfüllt werden. Für eine optimale Therapietreue sollte die Therapie ein- bis zweimal pro Tag möglichst unabhängig von einer Mahlzeit oral eingenommen werden können. Die Therapie soll auch bei Patientengruppen wie älteren Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz oder Patienten mit speziellen Berufsgruppen anwendbar sein.

Der DPP-4-Inhibitor Vildagliptin erfüllt mit einem ursachenbezogenen Wirkansatz die Anforderung an ein effektives, gut verträgliches und anwenderfreundliches orales Antidiabetikum. Die Substanzklasse ist grundsätzlich sehr homogen, dennoch gibt es Unterschiede. DPP-4-Inhibitoren senken den HbA1c ohne Gewichtszunahme oder erhöhtes Hypoglykämierisiko. Sie zeigen ein gute Sicherheit und Verträglichkeit, einen positiven Einfluss auf den Lipidstoffwechsel und im Gegensatz zu anderen Substanzen kein erhöhtes makrovaskuläres Risiko. Für Vildagliptin zeigt sich auf Basis adjudizierter Ereignisse aus 25 Studien kein erhöhtes kardio-zerebrovaskuläres Risiko. Vildagliptin zeichnet sich durch eine lang anhaltende kovalente Bindung aus. Die Verstoffwechslung erfolgt nahezu unabhängig von CYP450-Enzyme.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>	
A1	Monotherapie	601.655
A2	Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin	860.182
A3	Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff	35.674
A4	Kombinationstherapie mit einem Insulin mit oder ohne Metformin	410.937 (mit Metformin) 77.366 (ohne Metformin)
A5	Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	93.728

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A1	Monotherapie	Typ 2-Diabetiker, für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	nicht quantifizierbar	601.655
A2	Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin	Typ 2-Diabetiker, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	beträchtlich	860.182
A3	Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff	Typ 2-Diabetiker, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	nicht quantifizierbar	35.674
A4	Kombinationstherapie mit einem Insulin mit oder ohne Metformin	Typ 2-Diabetiker, bei denen eine stabile Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.	gering	410.937 (mit Metformin) 77.366 (ohne Metformin)
A5	Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	Typ 2-Diabetiker, bei denen eine duale Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.	nicht quantifizierbar	93.728
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in EUR	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in EUR
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A1	Monotherapie	662,40	398.536.272,00
A2	Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin	697,55– 765,84	600.019.954,10-658.761.782,88
A3	Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff	368,29–501,44	13.138.377,46-17.888.370,56
A4	Kombinationstherapie mit einem Insulin mit oder ohne Metformin	1.010,23–1.391,20 (mit Metformin) 975,08–1.287,76 (ohne Metformin)	415.140.885,51-571.695.554,40 (mit Metformin) 75.438.039,28-99.628.840,16 (ohne Metformin)
A5	Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	729,82–931,26	68.404.568,96-87.285.137,28

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in EUR</b>
1.570.678.097,31 - 1.833.795.957,28

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in EUR	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in EUR
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A1	Monotherapie	Typ 2-Diabetiker, für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	662,40	398.536.272,00
A2	Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin	Typ 2-Diabetiker, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	697,55– 765,84	600.019.954,10-658.761.782,88
A3	Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff	Typ 2-Diabetiker, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	368,29–501,44	13.138.377,46-17.888.370,56
A4	Kombinationstherapie mit einem Insulin mit oder ohne Metformin	Typ 2-Diabetiker, bei denen eine stabile Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.	1.010,23–1.391,20 (mit Metformin) 975,08–1.287,76 (ohne Metformin)	415.140.885,51-571.695.554,40 (mit Metformin) 75.438.039,28-99.628.840,16 (ohne Metformin)
A5	Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	Typ 2-Diabetiker, bei denen eine duale Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.	729,82–931,26	68.404.568,96-87.285.137,28

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in EUR</b>
1.570.678.097,31 - 1.833.795.957,28

*Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in EUR	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in EUR
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A1	Monotherapie	Sulfonylharnstoffe <sup>b,c</sup>	Typ 2-Diabetiker, für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	41,41–174,56	24.914.533,55–105.024.896,80
A2	Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin	Sulfonylharnstoffe <sup>b</sup> + Metformin <sup>c</sup>	Typ 2-Diabetiker, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	76,06–277,50	65.425.442,92–238.700.505,00
A3	Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Sulfonylharnstoffe <sup>b,c</sup>	Typ 2-Diabetiker, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	354,09–799,92	12.631.806,66–28.536.346,08
A4	Kombinationstherapie mit einem Insulin mit oder ohne Metformin	Humaninsulin + Metformin <sup>c</sup>	Typ 2-Diabetiker, bei denen eine stabile Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.	350,65–731,62 (mit Metformin) 350,65–731,62 (ohne Metformin)	144.095.059,05–300.649.727,94 (mit Metformin) 27.128.387,90–56.602.512,92 (ohne Metformin)
A5	Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	Humaninsulin + Metformin <sup>c</sup>	Typ 2-Diabetiker, bei denen eine duale Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.	350,65–731,62	32.865.723,20–68.573.279,36

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Glimperid oder Glibenclamid

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in EUR	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in EUR
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
c: hilfsweise Verwendung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie					

**1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Bei Patienten mit einer leichten Funktionsstörung der Niere (Kreatinin-Clearance  $\geq$  50 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen oder mit einer Nierenerkrankung im Endstadium wird eine Dosis von 50 mg Vildagliptin einmal täglich empfohlen.

Seltene Fälle von Leberfunktionsstörungen (einschließlich Hepatitis), im Allgemeinen asymptomatisch und ohne klinische Folgeerscheinungen, wurden berichtet. Die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. Vor Therapiebeginn und während der Behandlung ist die Leberfunktion zu überprüfen. Bei erhöhten Transaminasespiegeln sollten bis zur Normalisierung häufigere Kontrollen durchgeführt werden. Bei einem Anstieg von Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase auf das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs wird empfohlen Vildagliptin abzusetzen. Patienten, die Gelbsucht oder andere Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen Vildagliptin absetzen. Nach Normalisierung darf die Behandlung nicht wieder begonnen werden.

Bei Patienten, die in Kombination mit Sulfonylharnstoff behandelt werden, 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.

Eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera wird empfohlen. Da nach Markteinführung im Rahmen der Spontanberichterstattung Fälle von

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

akuter Pankreatitis als Nebenwirkung gemeldet wurden, sollten die Patienten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und Vildagliptin bei Verdacht abgesetzt werden.

Vildagliptin ist kein Substrat, Induktor oder Inhibitor für Cytochrom P (CYP) 450 Enzyme. CYP450-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.

Vildagliptin darf während Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Falls eine Überdosierung erfolgt, werden supportive Behandlungsmaßnahmen empfohlen. Vildagliptin kann durch Dialyse nicht entfernt werden. Allerdings kann der Hauptmetabolit der Hydrolyse (LAY 151) mittels Hämodialyse entfernt werden.

Als identifizierte Risiken werden der Anstieg der Lebertransaminasen und das Auftreten von Angioödemem aufgeführt. Schwerwiegende Ereignisse werden jeweils mittels Fragebögen und Checklisten gezielt nachverfolgt und ihre Inzidenz in Langzeit-Beobachtungsstudien weiter untersucht.