

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vildagliptin (Galvus[®]; Jalra[®]; Xiliarx[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.11.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
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	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Studienergebnisse BENEFIT	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Bewertung des Zusatznutzens.....	15
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für eine Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP	Cytochrom P
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HbA1c	Glykohämoglobin
KI	Konfidenzintervall
MW	Mittelwert
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (von engl.: Randomized Controlled Trial)
RR	Risk Ratio
SGLT	Natriumabhängiger Glukosetransporter (von engl.: Sodium dependent glucose transporter)
SU	Sulfonylharnstoff (von engl.: Sulfonylurea)
vs.	versus

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.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

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 Handelsnamen 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

Wirkstoff:	Vildagliptin
Handelsname:	Galvus [®] , Jalra [®] , Xiliarx [®]
ATC-Code:	A10BH02

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 gehört zu den DPP-4-Inhibitoren. Es verbessert die Inselzellfunktion durch Erhöhung der Inkretinspiegel und erleichtert dadurch die Blutzuckerkontrolle.

Ein Blutzuckeranstieg durch Nahrungsaufnahme führt über die Inkretine GIP und GLP-1 zu einer verstärkten Insulin-Sekretion aus den Betazellen des Pankreas und zu einer Hemmung der Glukagon-Sekretion aus den Alphazellen. Dieses Zusammenspiel führt zu einer Blutzuckersenkung. Vildagliptin erhöht die Inkretinkonzentration und verbessert dadurch die Sensitivität des Körpers gegenüber Glukose. Folgender Wirkmechanismus erklärt die Erhöhung der Inkretinspiegel: Die Inkretine GLP-1 und GIP werden nach kurzer Zeit durch das Enzym DPP-4 abgebaut. Vildagliptin bindet kovalent an das Enzym und hemmt den Inkretinabbau.

Vildagliptin wird nur zu einem nicht nachweisbaren Anteil über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt. Das Wechselwirkungspotenzial mit anderen Medikamenten ist gering. Aufgrund der nahrungsabhängigen Wirkung ist außerdem das Hypoglykämie-Risiko äußerst gering und es gilt als gewichtsneutral.

Folgende Wirkstoffe werden zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus eingesetzt: Metformin, Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Inkretin-Mimetika, Glinide, Glitazone, Alpha-Glukosidase-Inhibitoren und SGLT2-Inhibitoren. Die exogene Insulintherapie stellt eine zusätzliche Behandlungsoption dar. DPP-4-Inhibitoren und GLP1-Agonisten zeichnen

sich durch eine vom tatsächlichen Blutzuckerspiegel abhängige Wirkung aus. Der Wirkeintritt der SGLT2-Inhibitoren hängt von der Erreichung eines Schwellenwertes ab. Alle weiteren Antidiabetika senken den Blutzucker unabhängig vom vorherrschenden Blutzuckerspiegel.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	Erstzulassungen Galvus [®] : 26.09.2007 Jalra [®] /Xiliarx [®] : 19.11.2008	A
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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: 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.	Zulassungserweiterung Monotherapie Galvus [®] /Jalra [®] /Xiliarx [®] : 30.01.2012
Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	Erstzulassungen Galvus [®] : 26.09.2007 Jalra [®] /Xiliarx [®] : 19.11.2008
Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.	Erstzulassungen Galvus [®] : 26.09.2007 Jalra [®] /Xiliarx [®] : 19.11.2008
Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: 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.	Zulassungserweiterung Dreifachtherapie Galvus [®] /Jalra [®] /Xiliarx [®] : 29.10.2012
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.	Zulassungserweiterung Kombinationstherapie mit Insulin Galvus [®] /Jalra [®] /Xiliarx [®] : 29.10.2012

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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet (Kombination mit SU)	Humaninsulin ^b + SU ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Gemäß G-BA kann unter den Humaninsulinen frei gewählt werden. Das für die Studie gewählte NPH-Insulin ist demnach als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>c: Als Sulfonylharnstoffe kommen gemäß G-BA Glimperid und Glibenclamid in Frage. Der pharmazeutische Unternehmer hat für das vorliegende Dossier Glimperid gewählt.</p>		

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

Die „zweckmäßige Vergleichstherapie“ wurde durch den G-BA festgelegt und mit Beschluss zur Nutzenbewertung zu Vildagliptin vom 1. Oktober 2013 bestätigt (Vorgangsnummer 2012-B-035).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im relevanten Anwendungsgebiet ist Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimperid) und auch gegebenenfalls nur die Therapie mit Humaninsulin. Die Wahl des Insulins ist nicht auf NPH-Insulin beschränkt, es kann frei unter den Humaninsulinen gewählt werden. Das für die Studie gewählte NPH-Insulin ist demnach als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Insulinanaloga hingegen sind laut G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie einzuordnen.

Die weiteren für Vildagliptin zugelassenen Anwendungsgebiete waren ebenfalls Gegenstand des Beratungsgesprächs. Diese werden im vorliegenden Dossier jedoch nicht behandelt und werden daher hier nicht beschrieben.

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)

Der Zusatznutzen von Vildagliptin + Glimperid wurde sowohl für die gesamte Zielpopulation, als auch für Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c $\geq 7,5$ %, untersucht. Der patientenindividuelle HbA1c-Zielwert soll gemäß der NVL zwischen 6,5 und 7,5 % liegen. Wird dieser durch nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht erreicht, soll medikamentös behandelt werden. Das heißt, Patienten mit einem HbA1c $\geq 7,5$ % sind generell behandlungsbedürftig. Bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c $< 7,5$ % entscheidet der Arzt patientenindividuell über die Notwendigkeit einer Therapie. Die Leitlinie wurde erst im Jahr 2014 aktualisiert, also nach Studienbeginn. Um den aktuellen Inhalten Rechnung zu tragen, wurden Patienten analysiert, die zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert von 7,5 % und höher hatten.

Tabelle 1-8: Studienergebnisse BENEFIT

Endpunkte zu Woche 24	Vildagliptin + Glimperid vs. NPH-Insulin + Glimperid			
	Gesamtstudienpopulation		Patienten mit Baseline HbA1c $\geq 7,5$ %	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität				
• Anzahl an Todesfällen	RR = 0,32 [0,01; 7,77]	0,485	RR = 0,30 [0,01; 7,24]	0,460
Kombinierte Endpunkte				
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0% ohne bestätigte Hypoglykämie ^a und Gewichtszunahme unter 3 %	RR = 1,03 [0,68; 1,58]	0,874	RR = 0,96 [0,54; 1,73]	0,902
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0% ohne bestätigte Hypoglykämie ^a	RR = 0,93 [0,63; 1,37]	0,726	RR = 1,02 [0,58; 1,81]	0,934

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte zu Woche 24	Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid			
	Gesamtstudienpopulation		Patienten mit Baseline HbA1c \geq 7,5 %	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
HbA1c				
<ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes 	MW-Differenz 0,29 [0,04; 0,55];	0,024	MW-Differenz 0,36 [-0,01; 0,72];	0,054
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,0 % 	RR = 0,80 [0,60; 1,07]	0,130	RR = 0,76 [0,50; 1,16]	0,204
Hypoglykämische Ereignisse				
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis 	RR = 0,46 [0,24; 0,88]	0,019	RR = 0,32 [0,13; 0,83]	0,019
<ul style="list-style-type: none"> Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen^a 	Rate Ratio = 0,24 [0,08; 0,77]	0,016	Rate Ratio = 0,08 [0,02; 0,33]	<0,001
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Patienten mit mindestens einem symptomatischen hypoglykämischen Ereignis 	RR = 0,52 [0,22; 1,23]	0,137	RR = 0,56 [0,20; 1,61]	0,284
<ul style="list-style-type: none"> Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen 	Rate Ratio = 0,26 [0,07; 0,98]	0,047	Rate Ratio = 0,13 [0,03; 0,67]	0,014
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignis 	RR = 0,53 [0,20; 1,35]	0,182	RR = 0,52 [0,16; 1,65]	0,266
<ul style="list-style-type: none"> Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen^a 	Rate Ratio = 0,26 [0,06; 1,14]	0,074	Rate Ratio = 0,13 [0,02; 0,76]	0,024
Gewicht				
<ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung des Gewichts 	MW-Differenz = -0,47 [-1,68; 0,73]	0,437	MW-Differenz = -0,41 [-2,01; 1,19]	0,613
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme < 3,0% 	RR = 1,15 [1,00; 1,33]	0,049	RR = 1,07 [0,89; 1,30]	0,453
Unerwünschte Ereignisse				
Anzahl an Patienten mit:				
<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschten Ereignissen 	RR = 0,94 [0,73; 1,21]	0,651	RR = 1,07 [0,77; 1,49]	0,680
<ul style="list-style-type: none"> Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen 	RR = 1,77 [0,69; 4,55]	0,238	RR = 1,27 [0,43; 3,72]	0,669
<ul style="list-style-type: none"> Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen 	RR = 4,82 [0,58; 40,32]	0,147	RR = 2,71 [0,29; 25,18]	0,380
<ul style="list-style-type: none"> relevanten unerwünschten 				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte zu Woche 24	Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid			
	Gesamtstudienpopulation		Patienten mit Baseline HbA1c \geq 7,5 %	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Ereignissen:				
○ Hypoglykämien	RR = 0,50 [0,27; 0,94]	0,031	RR = 0,39 [0,16; 0,93]	0,033
○ Leberwerterhöhungen	RR = 0,96 [0,06; 15,14]	0,979	-	
○ Angioödeme	RR = 4,82 [0,58; 40,32]	0,147	RR = 4,53 [0,22; 91,97]	0,326
○ Akute Pankreatitis	RR = 2,89 [0,12; 69,94]	0,514	-	
○ Hautläsionen	RR = 0,41 [0,11; 1,54]	0,188	RR = 0,45 [0,09; 2,36]	0,346

a: Blutzuckerwert < 3.9 mmol/l [<71 mg/dl]

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet (Kombination mit SU)	ja
A	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet (Kombination mit SU) mit einem HbA1c von \geq 7,5 %	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Für Vildagliptin + Glimperid ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Tabelle 1-10: Bewertung des Zusatznutzens

Endpunkte zu Woche 24	Zusatznutzen Vildagliptin + Glimperid vs. NPH-Insulin + Glimperid	
	Gesamt- studienpopulation	Patienten mit Baseline HbA1c \geq 7,5 %
Mortalität		
• Anzahl an Todesfällen	=	=
Kombinierte Endpunkte		
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie und Gewichtszunahme < 3 %	=	=
• Anzahl an Patienten mit HbA1c < 7,0 % ohne bestätigte Hypoglykämie	=	=
HbA1c		
• Mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes	-	(-)
• Anzahl an Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,0 %	=	=
Hypoglykämische Ereignisse		
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis	+	+
• Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen	+	+
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem symptomatischen hypoglykämischen Ereignis	=	=
• Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen	+	+
• Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignis	=	=

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte zu Woche 24	Zusatznutzen Vildagliptin + Glimepirid vs. NPH-Insulin + Glimepirid	
	Gesamt- studienpopulation	Patienten mit Baseline HbA1c \geq 7,5 %
<ul style="list-style-type: none"> Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen 	(+)	+
Gewicht		
<ul style="list-style-type: none"> Mittlere Veränderung des Gewichts 	=	=
<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme $<$ 3,0 % 	+	=
Unerwünschte Ereignisse		
<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse 	=	=
<ul style="list-style-type: none"> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 	=	=
<ul style="list-style-type: none"> Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen 	=	=
<ul style="list-style-type: none"> Relevantes unerwünschtes Ereignis: Hypoglykämien 	+	+
<ul style="list-style-type: none"> Weitere relevante unerwünschte Ereignisse 	=	=
+ Vildagliptin signifikant besser als NPH-Insulin ($p < 0,05$) (+) Vildagliptin tendenziell besser als NPH-Insulin ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$) = kein Unterschied zwischen Vildagliptin und NPH-Insulin ($p \geq 0,10$) (-) Vildagliptin tendenziell schlechter als NPH-Insulin ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$) - Vildagliptin signifikant schlechter als NPH-Insulin ($p < 0,05$)		

Eine Überlegenheit von Vildagliptin + Glimepirid zeigte sich demnach in den folgenden Endpunkten:

Gesamtstudienpopulation:

- Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis
- Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen
- Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen
- Anzahl an Patienten mit Gewichtszunahme $<$ 3 %
- Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien, bewertet als unerwünschtes Ereignis

Subpopulation Patienten mit einem HbA1c \geq 7,5 % zu Studienbeginn:

- Anzahl an Patienten mit mindestens einem bestätigten hypoglykämischen Ereignis
- Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen
- Jährliche Rate an bestätigten symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen
- Anzahl an Patienten mit Hypoglykämien, bewertet als unerwünschtes Ereignis

Unter Hypoglykämien werden zu niedrige Blutzuckerwerte (Unterzuckerung) verstanden. Sie sind gekennzeichnet durch Symptome wie Hunger, Schwäche, Benommenheit, Verwirrung und Sprachprobleme. Sie können letztlich zu Bewusstseinsverlust, Koma oder gar Tod führen. Hypoglykämien bergen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, Demenz und Krampfanfälle. Für den Patienten bedeuten Hypoglykämien außerdem einen Verlust an Lebensqualität. So ist die Teilnahme am Straßenverkehr für einen Hypoglykämie-gefährdeten Patienten mit einem erheblichen Risiko behaftet. Hypoglykämien können bis hin zur Berufs- und Erwerbs-unfähigkeit und insbesondere bei älteren Patienten zum Verlust der Eigenständigkeit führen (s. Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Eine Senkung der Hypoglykämie-Häufigkeit hat damit unmittelbare Relevanz für die Patienten.

Patienten, die mit Vildagliptin + Glimperid behandelt wurden, hatten in der Gesamtstudienpopulation und in der Subpopulation signifikant weniger bestätigte und signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien als Patienten, die mit NPH-Insulin + Glimperid behandelt wurden. Die Hypoglykämie-Rate spiegelt die Belastung der Patienten am besten wider, da im Gegensatz zur Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien auch mehrfach auftretende Hypoglykämien bei einem Patienten berücksichtigt werden. Die Überlegenheit konnte durch eine Analyse, die ausschließlich hypoglykämische Ereignisse nach der initialen Titrationsphase berücksichtigte (Betrachtung des Zeitraumes von Woche 5 bis 24), bestätigt werden. Der Unterschied im Auftreten der Hypoglykämien ist also nicht durch die Titration des Insulins bedingt. Darüber hinaus ist die beobachtete HbA1c-Senkung in den Behandlungsgruppen gemäß EMA-Leitlinien klinisch gleichwertig. Patienten beider Behandlungsgruppen erreichten zum Ende der Studie den von der NVL empfohlenen Zielwertkorridor.

Bei Einzelbetrachtung unerwünschter Ereignisse zeigte sich in Bezug auf Hypoglykämien konsistent ein signifikanter Vorteil von Vildagliptin + Glimperid. Hinsichtlich weiterer patienten- und sicherheitsrelevanter Endpunkte sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen Vildagliptin + Glimperid und NPH-Insulin + Glimperid nachweisbar. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war in keinem patientenrelevanten Endpunkt überlegen. Die Subgruppenanalysen gaben weder einen konsistenten Beleg noch einen eindeutigen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere oder BMI der Patienten.

Der beträchtliche Zusatznutzen von Vildagliptin + Glimperid besteht somit in der Vermeidung von Hypoglykämien und gilt sowohl für die gesamte Zielpopulation, als auch für Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c $\geq 7,5$ %. Die Ergebnisse des RCT, der entsprechend den Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geplant und in Deutschland durchgeführt wurde sind uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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) 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)

Vildagliptin ist zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die Hyperglykämie ist. Hierbei stellt der Typ-2-Diabetes mellitus mit etwa 95 % die häufigste Form dar. Die Diagnose wird gestellt, wenn entweder der Nüchtern-Plasmaglukosewert bei 126 mg/dl und höher oder der Zwei-Stunden-Wert nach einem oralen Glukosetoleranztest bei 200 mg/dl und höher liegt. Für den HbA1c wird ein Wert von unter 5,7 % als normal angenommen, die Diagnose Diabetes wird ab einem HbA1c-Wert von 6,5 % und höher gestellt. Die Krankheit kann über Jahre hinweg asymptomatisch sein und bleibt daher häufig unerkannt. Sie kann langfristig zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen führen, die durch krankhafte Veränderungen der kleinen Blutgefäße (mikrovaskulär) und großen Blutgefäße (makrovaskulär) entstehen. Diese betreffen beispielsweise Nieren (diabetische Nephropathie), Augen (diabetische Retinopathie), Nerven (diabetische Neuropathie) sowie Haut, Weichteilgewebe (erhöhter Schweregrad von Infektionen) und Herz (koronare Herzkrankheit).

Die Zielpopulation definiert sich ausschließlich über das Therapieversagen oder die Nichtanwendbarkeit bestimmter Wirkstoffe bzw. Therapieoptionen. Das für dieses Dossier relevante Anwendungsgebiet ist die Therapie mit Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff. Die Zielpopulation besteht aus Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Als Therapieziele benennt die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie Orientierungsgrößen zu HbA1c, Plasmaglukose, Lipiden, Körpergewicht und Blutdruck. Der HbA1c-Zielkorridor liegt bei 6,5 % bis 7,5 %. Die medikamentöse Behandlung erfolgt in mehreren Stufen. Es werden folgende Optionen genannt:

- Metformin,
- Sulfonylharnstoffe,
- Glinide,
- DPP-4-Inhibitoren,
- Inkretin-Mimetika,
- Glitazone,
- Alpha-Glukosidase-Inhibitoren,
- SGLT2-Inhibitoren,
- die exogene Insulintherapie
- und Kombinationen aus den genannten Therapien.

In der Regel wird eine Kombination aus oralen Antidiabetika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen empfohlen. Die exogene Insulintherapie ist vorwiegend für Patienten vorgesehen ist, die mit einer oralen Mono- oder Kombinationstherapie nicht ausreichend eingestellt werden können.

Der medizinische Bedarf besteht in sicheren und wirksamen Therapien. Vildagliptin erfüllt die Anforderung an ein effektives, gut verträgliches und anwenderfreundliches orales Antidiabetikum:

- Moderne Therapien wie DPP-4-Inhibitoren erlauben im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen und Insulinen eine intensive und zugleich sichere Blutzuckersenkung, da sie nicht mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme einhergehen.
- Vildagliptin zeigt auch bei älteren Patienten gute Wirksamkeit und Verträglichkeit, bei gleichzeitig niedriger Hypoglykämierate. Es besteht kein Warnhinweise für die Anwendung bei Patienten über 75 Jahre in der Fachinformation von Vildagliptin - im Gegensatz zu den anderen Gliptinen.
- Vildagliptin weist ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln auf und sollte daher bevorzugt bei Patienten mit Mehrfachmedikation eingesetzt werden. Viele Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus sind ältere, multimorbide

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten, da die Erkrankung oft mit dem sogenannten metabolischen Syndrom (abdominelle Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Dyslipidämie, Insulinresistenz) einhergeht, welches medikamentös behandelt werden muss. In der Folge nehmen 65-jährige Patienten durchschnittlich fünf Medikamente gleichzeitig ein, so dass dieser Aspekt von besonderer Relevanz ist. Vildagliptin ist patientenfreundlich in der Anwendung, da es oral, nur einmal täglich (in weiteren Anwendungsgebieten auch zweimal täglich) und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 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 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zweifachkombination Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff	30.557

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zweifachkombination Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	beträchtlich	30.557
A	Zweifachkombination Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist (mit einem HbA1c von $\geq 7,5$ %)	beträchtlich	18.945

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 1-13 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 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Zweifachkombination Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff	291,67 – 414,29 ^b	8.912.560,19 – 12.659.459,53 ^b
		293,56 – 358,55 ^c	8.970.312,92 – 10.956.212,35 ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Berechnet auf Basis der Kombination mit Glimpirid c: Berechnet auf Basis der Kombination mit Glibenclamid			

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
8.912.560,19 – 12.659.459,53 ^a
8.970.312,92 – 10.956.212,35 ^b
a: Berechnet auf Basis der Kombination mit Glimpirid b: Berechnet auf Basis der Kombination mit Glibenclamid

Geben Sie in Tabelle 1-15 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Gesamte Population der Patienten mit Zusatznutzen				
A	Zweifachkombination Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	291,67 – 414,29 ^b	8.912.560,19 – 12.659.459,53 ^b
			293,56 – 358,55 ^c	8.970.312,92 – 10.956.212,35 ^c
Subpopulation der Patienten mit Zusatznutzen mit HbA1c \geq 7,5 %				
A	Zweifachkombination Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist (mit einem HbA1c von \geq 7,5 %)	291,67 – 414,29 ^b	5.525.688,15 – 7.848.724,05 ^b
			293,56 – 358,55 ^c	5.561.494,20 – 6.792.729,75 ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Berechnet auf Basis der Kombination mit Glimepirid				
c: Berechnet auf Basis der Kombination mit Glibenclamid				

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Gesamte Population der Patienten mit Zusatznutzen: 8.912.560,19 – 12.659.459,53 ^a 8.970.312,92 – 10.956.212,35 ^b
Subpopulation der Patienten mit Zusatznutzen mit HbA1c \geq 7,5 % 5.525.688,15 – 7.848.724,05 ^a 5.561.494,20 – 6.792.729,75 ^b
a: Berechnet auf Basis der Kombination mit Glimepirid b: Berechnet auf Basis der Kombination mit Glibenclamid

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Zielpopulation / alle Patienten mit Zusatznutzen					
A	Zweifachkombi- nation eines Sulfonylharnstoffes mit Humaninsulin/NPH -Insulin	Zweifachkombination von Glimепирid bzw. Glibenclamid mit NPH-Insulin	Patienten mit Typ- 2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonyl- harnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	556,63 – 1.289,62 ^b 555,52 – 1.230,88 ^c	17.008.942,91 – 39.406.918,34 ^b 16.975.024,64 – 37.612.000,16 ^c
A	Zweifachkombi- nation eines Sulfonylharnstoffes mit Humaninsulin/NPH -Insulin	Behandlung mit NPH-Insulin alleine	Patienten mit Typ- 2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonyl- harnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	515,84 – 1.126,21	15.762.522,88 – 34.413.598,97
Subpopulation der Patienten mit Zusatznutzen mit einem HbA1c \geq 7,5 %					
A	Zweifachkombi- nation eines Sulfonylharnstoffes mit Humaninsulin/NPH -Insulin	Zweifachkombination von Glimепирid bzw. Glibenclamid mit NPH-Insulin	Patienten mit Typ- 2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonyl- harnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen	556,63 – 1.289,62 ^b 555,52 – 1.230,88 ^c	10.545.355,35 – 24.431.850,90 ^b 10.524.326,40 – 23.319.021,60 ^c

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.		
A	Zweifachkombi- nation eines Sulfonylharnstoffes mit Humaninsulin/NPH -Insulin	Behandlung mit NPH-Insulin alleine	Patienten mit Typ- 2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonyl- harnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	515,84 – 1.126,21	9.772.588,80 – 21.336.048,45
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Berechnet auf Basis der Kombination mit Glimепirid c: Berechnet auf Basis der Kombination mit Glibenclamid					

Die Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation entsprechen den Jahrestherapiekosten für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (30.557 Patienten), da keine Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Zusatzleistungen bestehen. Zusätzlich angegeben sind die Jahrestherapiekosten für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c von $\geq 7,5\%$ (18.945 Patienten).

Die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels liegen deutlich unter den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA gemäß der Verfahrensordnung als Therapie festgelegt, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat und wirtschaftlich ist. Das zu bewertende Arzneimittel ist der zweckmäßigen Vergleichstherapie ökonomisch überlegen und birgt ein hohes Einsparungspotenzial bei gleichzeitig bestehendem beträchtlichen, medizinischen Zusatznutzen.

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)

Gemäß Fachinformation gelten folgende Anforderungen:

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

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und Patienten mit einer leichten Funktionsstörung der Niere (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen oder mit einer Nierenerkrankung im Endstadium wird eine Dosis von 50 mg Vildagliptin, einmal täglich, empfohlen. Vildagliptin sollte mit Vorsicht bei Patienten, die unter einer Nierenerkrankung im Endstadium leiden und dialysiert werden, eingesetzt werden.

Vor Therapiebeginn und während der Behandlung ist die Leberfunktion zu überprüfen. Bei erhöhten Transaminasespiegeln sollten bis zur Normalisierung häufigere Kontrollen durchgeführt werden. Bei einem Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) auf das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs wird empfohlen, Vildagliptin abzusetzen. Patienten, die Gelbsucht oder andere Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen Vildagliptin absetzen. Nach Normalisierung darf die Behandlung nicht wieder begonnen werden. Bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Leber sollte Vildagliptin nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs hatten.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera wird empfohlen.

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

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

Vildagliptin darf während Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.