



Beschluss

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

Vom 21. Mai 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Mai 2015 (BAnz AT 09.06.2015 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Vildagliptin in der Fassung vom 1. Oktober 2013 unter c) wie folgt geändert:

Die Angaben zu Vildagliptin unter c) „Zweifachkombination Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist“ werden wie folgt gefaßt:

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII beachten.

Vildagliptin

Beschluss vom: 21. Mai 2015
In Kraft getreten am: 21. Mai 2015
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

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

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit

- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,
- einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.

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

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

Gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 6. November 2014 zu dem am 26. September 2014 eingegangenen Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V bezieht sich der Beschluss ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet (folgende Patientenpopulation):

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.

| |
|--|
| 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|--|

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie LAF237ADE08 (BENEFIT))^a:

| <u>Intervention</u> <u>Vildagliptin + Glimepirid</u> | | | <u>Kontrolle</u> <u>NPH-Insulin + Glimepirid</u> | | | <u>Intervention vs.</u> <u>Kontrolle</u> |
|---|------------------------------------|---|---|------------------------------------|---|---|
| Gesamt N | Patienten mit Ereignissen n (%) | | Gesamt N | Patienten mit Ereignissen n (%) | | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert |
| <u>Mortalität</u> | | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | | |
| 82 | 0 (0) | | 79 | 1 (1,3) | | RR= 0,32 [0,01; 7,77] p = 0,485 |
| <u>Morbidität</u> | | | | | | |
| Mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen | | | | | | |
| Es wurde kein Endpunkt zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen erhoben. | | | | | | |
| Veränderung Körpergewicht | | | | | | |
| <u>Intervention</u> <u>Vildagliptin + Glimepirid</u> | | | <u>Kontrolle</u> <u>NPH-Insulin + Glimepirid</u> | | | <u>Intervention</u> <u>vs.</u> <u>Kontrolle</u> |
| Gesamt N | Werte Studienbeginn MW (SE) | Änderung Studienende MW ^b (SE) | Gesamt N | Werte Studienbeginn MW (SE) | Änderung Studienende MW ^b (SE) | MWD [95%-KI]; p-Wert |
| 81 | 85,59 (1,68) | -0,59 (0,55) | 79 | 89,59 (1,78) | -0,12 (0,55) | -0,47 [-1,68; 0,73] 0,437 |
| <u>Lebensqualität</u> | | | | | | |
| Es lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. | | | | | | |
| <u>Unerwünschte Ereignisse</u> | | | | | | |
| Gesamtrate UE | | | | | | |
| 82 | 48 (58,5) | | 79 | 49 (62,0) | | n.b. |

| <u>Intervention</u> <u>Vildagliptin + Glimepirid</u> | | <u>Kontrolle</u> <u>NPH-Insulin + Glimepirid</u> | | <u>Intervention vs.</u> <u>Kontrolle</u> |
|---|---------------------------------|---|---------------------------------|---|
| Gesamt N | Patienten mit Ereignissen n (%) | Gesamt N | Patienten mit Ereignissen n (%) | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert |
| Gesamtrate SUE | | | | |
| 82 | 11 (13,4) | 79 | 6 (7,6) | RR = 1,77 [0,69; 4,55] p = 0,238 |
| Abbrüche wegen UE | | | | |
| 82 | 5 (6,1) | 79 | 1 (1,3) | RR = 4,82 [0,58; 40,32] p = 0,147 |
| <u>Hypoglykämien</u> | | | | |
| Schwere Hypoglykämien | | | | |
| Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar. | | | | |
| symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 71mg/dL) | | | | |
| 82 | 6 (7,3) | 79 | 11 (13,9) | 0,53 [0,20; 1,35] 0,182 |
| HbA1c-Veränderung^c | | | | |
| Ausgangswert | | | | |
| Intervention Vildagliptin + Glimepirid | | Kontrolle NPH-Insulin + Glimepirid | | |
| Gesamt N | MW (SE) | Gesamt N | MW (SE) | |
| 82 | 7,61 (0,05) | 79 | 7,66 (0,06) | |
| Änderung von Baseline zu Woche 24 | | | | |
| Veränderung MW (SE) | | Veränderung MW (SE) | MWD [95 %-KI] | |
| -0,48 (0,09) | | -0,80 (0,08) | 0,32 [0,06; 0,58] | |
| a: Daten aus IQWiG-Nutzenbewertung A14-46 vom 25. Februar 2015 b: adjustiert für Gewicht zu Studienbeginn (LOCF) c: Eigene Berechnung des IQWiG Verwendete Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; LOCF = last observation carried forward; MW = Mittelwert; MWD = Mittelwert-differenz; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; NPH = Neutrales Protamin Hagedorn; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b. = nicht berechnet; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis | | | | |

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

ca. 35 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Galvus[®]; Jalra[®]; Xiliarx[®] (Wirkstoff: Vildagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. März 2015):

Galvus[®]:

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

Jalra[®]:

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

Xiliarx[®]:

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

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

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

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|---------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist) | | | | |
| Vildagliptin | kontinuierlich, 1 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Glibenclamid oder Glimpirid | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| | kontinuierlich, 1x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) | | | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Glibenclamid oder Glimpirid | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| | kontinuierlich, 1x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin | | | | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Menge pro Packung ¹ | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|--|--------------------|--------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist) | | | |
| Vildagliptin | 50 mg | 90 Tabletten | 365 Tabletten |
| Glibenclamid oder Glimepirid | 3,5 mg 1 - 6 mg | 180 Tabletten 180 Tabletten | 182,5 - 1095 Tabletten 365 Tabletten |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) | | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) ² | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 13 924,75 - 27 849,50 I.E. |
| Glimenclamid ³ oder Glimepirid | 3,5 mg 1 - 6 mg | 180 Tabletten 180 Tabletten | 182,5 - 1095 Tabletten 365 Tabletten |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin | | | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ² | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 13 924,75 - 27 849,50 I.E. |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist) | | |
| Vildagliptin | Zu Vildagliptin wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V gemäß § 130b Abs. 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Abs. 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Abs. 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden. | |

¹ Jeweils größte Packung.

² Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“).

³ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|--------------------------------|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) | 89,64 € | 81,65 € [1,77 € ⁵ ; 6,22 € ⁶] |
| Glibenclamid ⁴ oder Glimepirid ⁴ | 14,93 € 16,87 - 82,53 € | 12,85 € [1,77 € ⁶ ; 0,31 € ⁶] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ⁵ ; 0,47 - 5,66 € ⁶] |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin | | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin ⁴) | 89,64 € | 81,65 € [1,77 € ⁵ ; 6,22 € ⁶] |

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | | | | |
|--|--------------------------------------|---------------------------------|------------|--------------------|------------------|
| | Bezeichnung | Kosten/ Packung ⁷ | Anzahl/Tag | Verbrauch/ Jahr | Kosten/Jahr |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) | Blutzucker- teststreifen | 12,00 € | 1 - 3 | 365 - 1 095 | 87,60 - 262,80 € |
| | Lanzetten | 3,80 € | 1 - 3 | 365 - 1 095 | 6,94 - 20,80 € |
| | Einmal- nadeln | 22,80 € | 1 - 2 | 365 - 730 | 83,22 - 166,44 € |

⁴ Festbetrag⁵ Rabatt nach § 130 SGB V⁶ Rabatt nach § 130a SGB V⁷ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. März 2015

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist) | |
| Vildagliptin + Glibenclamid oder Vildagliptin + Glimepirid | Zu Vildagliptin wurde ein Erstattungsbetrag von der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V gemäß § 130b Abs. 4 SGB V festgesetzt. Gemäß § 23 Abs. 1 der Geschäftsordnung der gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V können die Entscheidungen nach § 130b Abs. 4, 7 und 9 in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle eingesehen werden. |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glibenclamid | 392,02 - 836,14 € |
| oder Humaninsulin (NPH-Insulin) +Glimepirid | 408,66 - 910,26 € |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) | 378,99 - 757,97 € |
| Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Blutzuckerteststreifen | 87,60 - 262,80 € |
| Lanzetten | 6,94 - 20,80 € |
| Einmalnadeln | 83,22 - 166,44 € |

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Mai 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken