

## **Bundesministerium für Gesundheit**

### **Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin**

[1982 A]

Vom 18. Dezember 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2008 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 18. Dezember 2008 (BAnz. 2009 S. 1187), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage 4 wird nach Nummer 14 der Arzneimittel-Richtlinie um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Wirkstoff: Vildagliptin (z. B. Galvus®)

#### **Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Vildagliptin ist ein weiteres orales Antidiabetikum zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 aus der Wirkstoffklasse der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren.

Neben der Kombination mit Metformin umfasst die Zulassung auch die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, sofern Metformin unverträglich oder kontraindiziert ist, oder einem Glitazon, sofern Patienten für eine Therapie mit Glitazonen geeignet sind.

Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen.

Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie.

Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein (siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin). In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.

Die sich aus der Zulassung ergebenden Kombinationstherapien von Vildagliptin führen zu einer Verteuerung der Medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Gegenüber der preiswertesten Kombination oraler Antidiabetika Metformin/Glibenclamid verteuert der Einsatz der Kombination Metformin/Vildagliptin die Behandlung um knapp das Vierfache. Der Einsatz der kostenintensiven Kombination Vildagliptin/Glitazon ohne Vorliegen einer Metformin-Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation für Metformin ist weder mit der Zulassung der Glitazone noch mit Leitlinienempfehlungen vereinbar und darüber hinaus unwirtschaftlich.

In den zugelassenen Indikationen ist eine moderate Wirksamkeit von Vildagliptin belegt. Die Kombination mit Vildagliptin führte in placebokontrollierten Studien nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin, Glimepirid oder Pioglitazon zu einer mittleren placebokorrigierten Reduktion des HbA1c-Wertes um 0,5 % bis 1,1 %.

In einer ersten vergleichenden Kombinationsstudie war die Kombination Metformin/Vildagliptin gemessen an der HbA1c-Wert-Senkung einer Kombination von Metformin/Pioglitazon nicht unterlegen bei geringerer Gewichtszunahme (0,3 kg versus 1,9 kg), aber häufigerem Auftreten peripherer Ödeme (8,8 % versus 6,1 %).

Die Hypoglykämieraten unter Vildagliptin unterschieden sich nicht von denen unter Placebo. Lediglich in der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff traten Hypoglykämien etwas häu-

figer auf (0,6 % versus 1,2 %). Vildagliptin hat überwiegend keinen signifikanten Einfluss auf das Körpergewicht. In einer Studie ist unter Kombination mit Glitazonen gegenüber einer Glitazon-Monotherapie allerdings eine signifikante Gewichtszunahme beobachtet worden (2,7 kg versus 1,4 kg).

Vildagliptin führt in seltenen Fällen zu Leberfunktionsstörungen. Leberenzymkontrollen sind deshalb zu Therapiebeginn und anschließend im ersten Jahr alle drei Monate durch die Fachinformation vorgeschrieben.

Ein klinisch relevanter Zusatznutzen einer Kombination mit Vildagliptin gegenüber Kombinationen anderer oraler Antidia-

betika wie Metformin, Sulfonylharnstoffen und Glitazonen ist bislang durch Studien nicht belegt. Angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen und zur Sicherheit der langfristigen Hemmung der DPP-4 ist der Stellenwert von Vildagliptin in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 unklar.

#### Kosten

Wenn Metformin in ausreichend hoher Dosierung nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt, ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Zweifachkombinationen mit Metformin			Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,27 €	plus	Glibenclamid 2 x 3,5 FB 0,16 €	0,43 €	157 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,27 €	plus	Pioglitazon 30 mg Rosiglitazon 8 mg 1,98 €/1,97 €	2,24 € bis 2,25 €	818 € bis 821 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,27 € Fixkombination	plus	Vildagliptin 2 x 50 2,09 €	2,36 € 1,98 €	861 € 723 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,27 €	plus	NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,21 €	1,48 €	540 €

Sofern der primäre Einsatz von Metformin wegen Kontraindikationen oder Intoleranz nicht möglich und eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen nicht ausreichend ist, ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Zweifachkombinationen bei Metformin-Kontraindikation			Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,16 €	plus	Pioglitazon 30 mg Rosiglitazon 8 mg 1,98 €/1,97 €	2,13 € bis 2,14 €	777 € bis 781 €
Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,16 €	plus	Vildagliptin 1 x 50 1,04 €	1,20 €	438 €
Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,16 €	plus	NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,21 €	1,37 €	500 €
Pioglitazon 30 mg Rosiglitazon 8 mg 1,98 €/1,97 €	plus	Vildagliptin 2 x 50 2,09 €	4,05 € bis 4,06 €	1478 € bis 1481 €
Pioglitazon 30 mg 1,98 €	plus	NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,21 €	3,19 €	1164 €

Preisstand: Lauertaxe 1. März 2009, Berechnungsgrundlage: größte verfügbare Packung; Festbeträge (FB)

#### Indikationen

Vildagliptin wurde als Monopräparat im September 2007 und in fixer Kombination mit Metformin (50/850 mg und 50/1000 mg) im November 2007 von der EMEA zugelassen. Wegen Hinweisen auf mögliche hepatotoxische Nebenwirkungen erfolgte der Marktzugang verzögert.

Das Anwendungsgebiet des Monopräparates umfasst die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 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 Glitazon bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Glitazons geeignet ist.

Die Fixkombination ist zugelassen für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten, deren Blutzucker

- trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder
- die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.

Die zunächst beantragten Indikationen zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin wurden vom Hersteller zurückgezogen. Vildagliptin ist zudem nicht zur Kombination mit Alphagluco-sidasehemmern und Gliniden zugelassen. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vildagliptin in einer oralen Dreifach-Kombi-

nation mit Metformin und einem Glitazon oder mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff sind nicht nachgewiesen.

Vildagliptin 50 mg wird – ebenso wie die Fixkombination – in der Regel zweimal täglich morgens und abends nahrungsunabhängig eingenommen. In der Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff beträgt die empfohlene Dosis nur 50 mg täglich, denn in dieser Patientengruppe waren 100 mg Vildagliptin nicht wirksamer als 50 mg bei gleichzeitig etwas erhöhtem Hypoglykämierisiko.

Dosen von mehr als 100 mg Vildagliptin täglich werden nicht empfohlen. Nicht empfehlenswert ist außerdem die gleichzeitige Gabe von zweimal 50 mg Vildagliptin, da hierunter vermehrt ein Anstieg der Leberenzyme gesehen wurde. Die ursprünglich vorgesehene 100-mg-Dosierung wurde deshalb nicht auf den Markt gebracht.

Die Anwendung von Vildagliptin bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen. Das Gleiche gilt für Patienten unter dem 18. Lebensjahr und für Schwangere. Die bisherigen Erfahrungen bei Patienten mit einem Alter von mehr als 75 Jahren sind sehr begrenzt, weswegen in dieser Altersgruppe Zurückhaltung geboten ist. Patienten mit einer Leberfunktionsstörung sollen Vildagliptin nicht erhalten.

#### Wirkungen

Vildagliptin ist ein weiterer Vertreter der DPP-4-Inhibitoren, welche die Aktivität des Enzymes DPP-4 hemmen. Substrate der DPP-4 sind u. a. die Inkretine.

Die Inkretine Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic Peptid (GIP) sind Teil eines endogenen Systems, welches an der physiologischen Regulierung der Glucosehomöostase beteiligt ist. Sie werden nahrungsabhängig freigesetzt und stimulieren die Synthese und Ausschüttung von Insulin aus den Beta-Zellen des Pankreas. Zugleich wird die Glu-

agonproduktion in den Alpha-Zellen des Pankreas gebremst, wodurch es zu einer geringeren Abgabe von Glucose aus der Leber in die Blutbahn kommt. Die Glucagonausschüttung als Reaktion auf eine Hypoglykämie wird dagegen nicht beeinträchtigt.

Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine innerhalb weniger Minuten zu inaktiven Stoffwechselprodukten abbaut. Indem Vildagliptin die DPP-4 selektiv hemmt, werden die Spiegel aktiver Inkretine erhöht. Dadurch kommt es glucoseabhängig zu einer Steigerung der Insulinfreisetzung und Senkung der Glucagonspiegel. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten und damit zu einer Reduzierung des HbA1c-Wertes.

**Wirksamkeit**

Die EMEA hat für die Zulassung von Vildagliptin neun Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bewertet. Drei weitere Phase-III-Studien wurden bis Mai 2008 publiziert. Der primäre Endpunkt aller Studien war die Veränderung des HbA1c-Wertes. Klinische Endpunkte wie diabetesbezogene Komplikationen oder Lebensqualität waren nicht Gegenstand dieser Studien.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete wurden in drei placebokontrollierten und einer aktiv kontrollierten Kombinationsstudie über je 24 Wochen untersucht. In den drei placebokontrollierten Studien erhielten Diabetiker mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Monotherapie mit Metformin (≥ 1500 mg), Glimepirid (4 mg) oder Pioglitazon (45 mg) zusätzlich entweder Placebo oder Vildagliptin in zwei Dosierungen.

**Phase-III-Studien: Placebokontrollierte Kombinationstudien**

Dosis	Kombination	n	Dauer	HbA1c-Ausgangswert	Placebokorrigierte HbA1c-Wert Veränderung	
					1 x 50 mg	2 x 50 mg
Garber et al. 2007	Pioglitazon	463	24 Wo	8,7 %	-0,5 %	-0,7 %
Bosi et al. 2007	Metformin	544	24 Wo	8,4 %	-0,7 %	-1,1 %
Garber et al. 2008	Glimepirid	515	24 Wo	8,7 %	-0,6 %	-0,7 %

*kursiv: empfohlene Dosierung*

Gegenüber Placebo kam es in allen drei Studien zu moderaten, aber signifikanten Senkungen des HbA1c-Wertes (mittlere placebokorrigierte Reduktion des HbA1c-Wertes um 0,5 % bis 1,1 %). In der Kombination mit Metformin und Glimepirid zeigte Vildagliptin keinen relevanten Einfluss auf das Körpergewicht. In Kombination mit Pioglitazon kam es zu einer dosisabhängigen Zunahme bis maximal 2,7 kg. Ein signifikanter Einfluss auf Lipidparameter wurde nicht beobachtet.

Die Hypoglykämieraten lagen überwiegend auf Placeboniveau. In Kombination mit Glimepirid war die Hypoglykämierate gegen-

über einer Glimepirid-Monotherapie etwas erhöht (1,2 % versus 0,6 %).

In der bislang ersten publizierten vergleichenden Kombinationsstudie, welche nur als Per-Protokoll-Auswertung vorliegt, war die Kombination Metformin/Vildagliptin der Kombination Metformin/Pioglitazon nicht unterlegen bei geringerer Gewichtszunahme (0,3 kg versus 1,9 kg) aber häufigerem Auftreten peripherer Ödeme (8,8 % versus 6,1 %).

**Phase-III-Studien: vergleichende Kombinationstudie (Bolli et al. 2008)**

Kombination	n	Dauer	Dosis	HbA1c-Ausgangswert	HbA1c-Wert Veränderung	Unterschied
Metformin/Vildagliptin	264	24 Wo	2 x 50 mg	8,4 %	-0,88 % *)	0,1 % ± 0,08 **)
Metformin/Pioglitazon	246		30 mg	8,4 %	-0,98 % *)	

\*) Per-Protokoll-Auswertung

\*\*) Ergebnis liegt unterhalb der vorab definierten Grenze für Nicht-Unterlegenheit von 0,4 %.

Weiterhin liegen die Ergebnisse zweier placebokontrollierter und dreier vergleichender Monotherapie-Studien vor, wobei für die Monotherapie keine Zulassung besteht. In den vergleichenden Studien wurde bei einem Unterschied von weniger als 0,4 % HbA1c-Wert-Senkung von einer Nicht-Unterlegenheit zur Vergleichssubstanz ausgegangen. Eine solchermaßen definierte Nicht-Unterlegenheit wurde für Vildagliptin im Vergleich zu Acarbo-

se belegt. Im Vergleich zu Rosiglitazon gelang dies zwar statistisch, konnte aber in einer Per-Protokoll-Auswertung nicht bestätigt werden, sodass die EMEA eine klinische Unterlegenheit von Vildagliptin gegenüber Rosiglitazon für möglich hält. Gegenüber Metformin wurde in der längsten Studie über 52 Wochen keine Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen.

**Phase-III-Studien: Monotherapie-Studien (nicht zugelassen)**

	n	Vergleich	Dosis	Dauer	HbA1c-Ausgangswert	HbA1c-Wert Veränderung	Unterschied
Rosenstock 2007	519	Vildagliptin	2 x 50 mg	24 Wo	8,7 %	-1,1 %	0,2 %
	267	Rosiglitazon	8 mg			-1,3 %	
Schweizer 2007	526	Vildagliptin	2 x 50 mg	52 Wo	8,7 %	-1,0 %	0,48 % *)
	254	Metformin	2000 mg			-1,4 %	
Pan 2007	431	Vildagliptin	2 x 50 mg	24 Wo	8,6 %	-1,4 %	0,1 %
	216	Acarbose	3 x 100 mg			-1,3 %	

\*) Ergebnis liegt oberhalb der vorab definierten Grenze für Nicht-Unterlegenheit von 0,4 %.

**Risiken und Vorsichtsmaßnahmen**

Der Zulassung von Vildagliptin lagen Daten zur Unbedenklichkeit von 3784 Patienten zugrunde, die Vildagliptin über 12 Wochen und länger eingenommen haben, darunter 274 Patienten welche Vildagliptin länger als ein Jahr eingenommen haben.

In den bisher vorliegenden Studien war insgesamt das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse selten und es ergaben sich keine Hinweise für einen kausalen Zusammenhang mit der Vildagliptin-Behandlung. Schwerwiegende Hypoglykämien traten in keiner Studie auf.

In Kombination mit Metformin wurden häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor und Übelkeit angegeben.

In Kombination mit Sulfonylharnstoffen traten häufig Tremor, Kopfschmerzen, Schwindel und Asthenie auf. Die Inzidenz nicht schwerwiegender Hypoglykämien war gegenüber der Sulfonylharnstoff-Monotherapie etwas erhöht (1,2 % versus 0,6 %).

Die Kombination von Vildagliptin mit Glitazonen war häufiger mit dem Auftreten peripherer Ödeme verbunden als die Glitazon-Monotherapie (7 % versus 2,5 %). Weiterhin wurde ein dosisabhängiger Anstieg des Körpergewichtes beobachtet (1,4 kg, 1,5 kg

und 2,7 kg nach 24 Wochen unter Placebo, Vildagliptin 50 mg plus Glitazon und 100 mg plus Glitazon).

Zusätzlich wurden in Monotherapie-Studien als Nebenwirkungen Obstipation, Nasopharyngitiden, Infektionen der oberen Atemwege und Arthralgien berichtet.

Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) berichtet, die meist asymptomatisch und nach Absetzen der Behandlung reversibel waren. Tendenziell wurde dies häufiger unter einer Dosierung von 1 x 100 mg täglich beobachtet. Deshalb wird diese Dosierung nicht mehr empfohlen. Bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Leber soll Vildagliptin nicht angewendet werden. Kontrollen der Leberenzyme sollen vor und während der Behandlung erfolgen. Kommt es unter der Therapie mit Vildagliptin zu einem Transaminasen-Anstieg (mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs), ist das Medikament abzusetzen.

Bei Patienten mit mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörungen wurden in den Monotherapie-Studien etwas erhöhte Inzidenzen unerwünschter Ereignisse gesehen. Die Anwendung von Vildagliptin wird bei diesen Patienten nicht empfohlen bis weitere Studien mit niereninsuffizienten Patienten vorliegen.

Patienten mit Herzinsuffizienz wurden von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III und IV sollen deshalb kein Vildagliptin erhalten und auch bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA I-II soll die Anwendung nur mit Vorsicht erfolgen.

In präklinischen Studien an Hunden traten plötzliche Herztode infolge von Herzrhythmusstörungen auf. In klinischen Studien wurde eine etwas erhöhte Inzidenz an AV-Blockierungen ersten Grades gesehen, für die unklar ist, ob ein Zusammenhang mit Vildagliptin besteht.

Es ist nicht ganz ausgeschlossen, dass Vildagliptin auch die Enzymaktivitäten der DPP-8 und DPP-9 beeinflusst, welche eine Rolle bei der Immunfunktion spielen. Ein Zusammenhang mit den in präklinischen Studien an Affen beobachteten Hautläsionen mit Blasenbildung und Ulcerationen ist nach Einschätzung der EMEA möglich. Obwohl in klinischen Studien an Menschen bisher keine auffälligen Hautveränderungen gesehen wurden, sollten Diabetiker diesbezüglich aufmerksam überwacht werden.

Die klinischen Erfahrungen zu den langfristigen Wirkungen einer DPP-4-Hemmung sind bislang gering. DPP-4 ist ein ubiquitär in menschlichen Geweben vorkommendes plasmalösliches oder membranständiges Enzym. Es entspricht dem membranständigen Peptid CD26, welches auf aktivierten T-Lymphozyten gefunden wurde. Potenzielle Risiken ergeben sich aus der Tatsache, dass in vitro auch andere Peptide Substrate der DPP-4 sind, z. B. Bradykinin, vasoaktives intestinales Peptid (VIP) oder Neuropeptide wie die Substanz P oder das Neuropeptid Y.

Das Auftreten bisher unbekannter klinisch relevanter Effekte ist bei breiter klinischer Anwendung nicht ausgeschlossen.

## II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Gemäß Beschluss vom 18. Dezember 2008 zur Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie (Nummer IV) ist diese Änderung Bestandteil der neu gefassten Arzneimittel-Richtlinie.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Siegburg, den 18. Dezember 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
H e s s