

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Vildagliptin

Vom 18. Dezember 2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Würdigung der Stellungnahmen	4
5.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	17

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat sich in seinen Beratungen einen Überblick über die zugelassenen Indikationen im Markt befindlicher Präparate verschafft und die vorliegende Literatur insbesondere zum Einsatz von Vildagliptin (z. B. Galvus®) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bewertet sowie die eingereichten Stellungnahmen inklusive Literatur ausgewertet.

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 zurück gezogen.

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 we-

gen 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.

3. **Verfahrensablauf**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. August 2008 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BANz. S. 11 155) wie in der Anlage 5.2 aufgeführt beschlossen.

Mit Schreiben vom 27. August 2008 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a (Anhang 5.1) SGB V bis zum 26. September 2008 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (Anhang 5.2).

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Gesellschaft f. Phytotherapie (GPT)	01.09.2008
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA)	26.09.2008

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Vildagliptin im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 11. November 2008 abschließend beraten.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
43. Sitzung UA „Arzneimittel“	11.10.2007	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
52. Sitzung UA „Arzneimittel“	08.07.2008	Beratung des Therapiehinweises und Konsentierung des Entwurfs zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
2. Sitzung des UA „Arzneimittel“	11.11.2008	Beratung und Konsentierung des Therapiehinweises

4. Würdigung der Stellungnahmen

Abschnitt "Empfehlung zur wirtschaftlichen Ordnungsweise"

Einwand (1):

Ad Seite 2, Absatz 3

„Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen.“

Wir bitten um Streichung dieses Satzes.

Die initiale Therapie wurde nicht zur Zulassung eingereicht, die Kombination mit Insulin wurde aufgrund der zu geringen Datenlage zurückgezogen.

Stellungnahme:

Der Satz steht in folgendem Zusammenhang:

„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurück gezogen.“

Der Stellungnehmer weist zu recht darauf hin, dass kein Zulassungsantrag für die initiale Kombinationstherapie gestellt wurde.

Nach Darstellung der EMA hat der Hersteller den Zulassungsantrag für die Kombination Vildagliptin / Insulin zurück gezogen, nachdem die EMA den Effekt der zusätzlichen Gabe von Vildagliptin zu Insulin als klinisch nicht ausreichend bedeutsam gewertet hatte.

In der „Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit (EMA/H/C/771)“ heißt es: *„Obwohl die Ergänzung einer bereits bestehenden Insulintherapie durch Galvus zu einer stärkeren Senkung der HbA1c-Werte führte als durch das Placebo, war die Größenordnung dieser Wirkung zu gering, um für Patienten als bedeutsam erachtet zu werden. Das Unternehmen zog seinen Zulassungsantrag für die ausschließliche Anwendung von Galvus und die Ergänzung einer Insulintherapie durch Galvus während der Beurteilung des Arzneimittels zurück.“*

Beschluss:

Umstellung der Sätze des dritten Absatzes:

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 zurück gezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie. ~~Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurück gezogen.~~

- Einwand (2):

Ad Seite 2, Absatz 4

Wir bitten um Ergänzung des Absatzes um folgenden Hinweis: „Zudem ist Vildagliptin bei Patienten mit Hypoglykämierisiko eine Alternative zu Sulfonylharnstoffen.“

In keiner Studie ist unter Vildagliptin eine schwere Hypoglykämie aufgetreten.

Stellungnahme:

Absatz 4 lautet:

„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.“

Es ist richtig, dass in Studien unter Vildagliptin keine schweren Hypoglykämien aufgetreten sind.

Die gewählte Formulierung für eine wirtschaftliche Verordnungsweise schließt die Konstellation mit ein, dass Sulfonylharnstoffe wegen Auftretens schwerer Hypoglykämien nicht vertragen werden oder sie wegen eines erhöhten Hypoglykämierisikos kontraindiziert sind. Vildagliptin stellt in dieser Situation jedoch nicht die einzige Alternative dar, auch unter Glitazonen treten in Studien nur sehr selten schwere Hypoglykämien auf.

Beschluss:

Keine Änderung

- Einwand (3):

Ad Seite 2, Absatz 4

Wir bitten um zusätzliche Nennung der Risiken der Glitazone: Herzinsuffizienz, Ödeme, Frakturen, Gewichtszunahme. Vildagliptin hat gegenüber Glitazonen eine vergleichbare Wirksamkeit ohne entsprechendes Nebenwirkungsprofil gezeigt (Bolli et al. 2008).

Stellungnahme:

Im Therapiehinweis wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Risiken der Glitazone bei der wirtschaftlichen Verordnungsweise von Vildagliptin zu berücksichtigen sind. Sie werden aber nicht im Einzelnen genannt. Diesbezüglich wird auf den Therapiehinweis zu Sitagliptin verwiesen, in dem unter dem Punkt „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ im Absatz 4 u. a. auf die Risiken der Glitazone eingegangen wird. Weiterhin steht eine Nutzenbewertung der Glitazone durch das IQWiG kurz vor der Veröffentlichung. Hieraus können sich gegebenenfalls weitere Maßnahmen ergeben.

Die angegebene Studie von Bolli et al.¹ wird in den Abschnitten wirtschaftliche Verordnungsweise und Wirksamkeit dargestellt:

- *„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 %).“*
- *„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 %).“*

Beschluss:

Keine Änderung

- Einwand (4):

Ad Seite 3 Absatz 2

In diesem Absatz fehlt aus unserer Sicht folgender Hinweis: Laut den entsprechenden Fachinformationen zeigt Vildagliptin eine Reduktion des HbA1c-Wertes von 1,1%, Sitag-

¹ Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE, Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study, Diab Obes Metab 2008, 10: 82-90

liptin um 0,70%. Hieraus resultiert ein besseres Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von Vildagliptin im Vergleich zu Sitagliptin.

Dieser Vorteil ist bei der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen noch deutlicher.

100 mg Sitagliptin zeigten eine zusätzliche plazebo-korrigierte HbA1c-Senkung von 0,6%. Diese Senkung wird bereits mit 50 mg Vildagliptin erreicht (0,6% plazebo-korrigiert). Hieraus ergibt sich ein möglicher wirtschaftlicher Vorteil von aktuell 0,92 € pro Patient und Tag.

Stellungnahme:

Eine Placebo korrigierte Senkung um 1,1% zeigte sich nur in einer Studie in einer Dosierung 2x50 mg zusätzlich zu Metformin gegeben². Die gleiche Dosierung zusätzlich zu Pioglitazon gegeben führte in einer anderen Studie zu einer Placebo korrigierten Senkung um 0,7%³. Diese Angabe findet sich ebenfalls in der Fachinformation.

Im Abschnitt Wirksamkeit des Therapiehinweises sind die Ergebnisse aller zulassungsrelevanten Studien detailliert tabellarisch dargestellt. Insgesamt führte Vildagliptin in den verschiedenen Add-on Kombinationsstudien zu HbA1c-Senkungen von 0,5% bis 1,1%.

In der Fachinformation zu Sitagliptin finden sich für Placebo kontrollierte Add-on Kombinationsstudien HbA1c-Senkungen von 0,6% bis 0,9%.

Ein Cochrane Review⁴ kommt nach metaanalytischer Zusammenfassung der jeweils verfügbaren Studien zu Vildagliptin und Sitagliptin zu dem Ergebnis:

Sitagliptin versus placebo trials demonstrated substantial heterogeneity.

After elimination of the single study in Japanese patients only (Nonaka 2008), heterogeneity decreased to an I^2 of 25%. The weighted mean glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) difference between intervention groups was $-0,7\%$ (95% CI $-0,8$ to $-0,6$, $P < 0,00001$).

2 Bosi E, Camisasca R-P, Collober C, Rochotte E, Garber A J, Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, Diab care 2007, 30:890-5

3 Garber A J, Schweizer A, Baron M A, Rochotte E, Dejager S, Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study, Diab Obes Metab 2007, 9:166-74

4 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch Cl, Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus, Cochrane database of systematic reviews (Online) 2008, No.2, CD006739

Vildagliptin versus placebo trials also showed substantial heterogeneity. Elimination of Mimori 2006 (Japanese patients only) and Scherbaum 2008 (doubtful small standard deviations) resulted in an I^2 of 25% and a weighted mean HbA1c difference of $-0,6\%$ (95% CI $-0,7$ to $-0,5$, $P < 0,00001$).

Demnach wäre die Wirksamkeit beider Wirkstoffe hinsichtlich einer HbA1c-Senkung sehr ähnlich.

Ein vergleichendes Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis lässt sich aus der Betrachtung einzelner Placebo kontrollierter Studie nicht ableiten, da das Ausmaß der HbA1c-Senkung auch vom untersuchten Patientenkollektiv abhängt (z.B. HbA1c-Ausgangswert). Hierzu wären direkt vergleichende Studien mit Sitagliptin erforderlich.

Beschluss:

Keine Änderung

• Einwand (5):

Anmerkung: Potentieller Zusatznutzen

Erste Daten zum potentiellen Zusatznutzen von Vildagliptin am Menschen, die eine Verbesserung der Funktion der Betazellen nach zwei Jahren Therapie aufzeigen, liegen bereits vor (Scherbaum et al. 2008).

Weiterhin hat im Gegensatz zu anderen anti-diabetischen Substanzklassen eine Analyse der Studiendaten zu Vildagliptin bei etwa 3800 Patienten bezüglich kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse einen Trend zu verringerten Ereignisraten ergeben (Kothny et al. 2008). Wir bitten Sie, diese Erkenntnisse im Therapiehinweis zu berücksichtigen.

Stellungnahme:

Scherbaum et al.5: Evidenzlevel IB Einjäh-
rige Extensionsphase einer verblindeten Placebo kontrollierten Studie, in die bislang un-
behandelte Diabetiker mit milder Hyperglykämie (HbA1c 6,2%-7,2%) aufgenommen
wurden. Die Verum Gruppe erhält 50 mg Vildagliptin täglich. Bei den Patienten werden

5 Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Wang Y, Dunning BE, Foley JE, Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia, Diab Obes Metab, 18.03.08 Epub ahead of print

nach einer Standardmahlzeit mithilfe der C-Peptid Werte Insulinsekretionsraten und Verläufe von Blutzuckerwerten bestimmt. Das Verhältnis von Insulinsekretion zu Blutzucker- verlauf wird als Surrogat der Betazellfunktion angesehen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind in der Extensionsphase im Gegensatz zur einjährigen Hauptstudie nicht signifikant. Tendenziell ergeben sich Hinweise, dass sich die Betazellfunktion unter Vildagliptin verbessert.

Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist völlig unklar.

Kothny et al.6: Abstract, posthoc Auswertung der zulassungsrelevanten Studien bezüglich kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse unter Vildagliptin im Vergleich zu Placebo. Ein Vergleich mit anderen antidiabetischen Substanzen erfolgt nicht. Eine exakte Definition eines kardio- und zerebrovaskulären Ereignisses findet sich nicht. Im Gegensatz zu prospektiv definierten Endpunkten mit Bestätigung durch ein verblindetes Komitee, ist ein solches Verfahren anfällig für Verzerrungen. Die Ereignisraten sind insgesamt niedrig und nur bei Betrachtung der 2x50mg Dosierung versus Placebo überschreitet das Konfidenzintervall gerade eben nicht die 1 (12 / 2027 entsprechend 0,6% versus 14 / 1065 entsprechend 1,3%, OR 0,45, $p < 0,05$)

Diese nur als Abstract publizierte posthoc Analyse kann keine belastbaren Aussagen zur kardio- und cerebrovaskulären Morbidität unter Vildagliptin erbringen.

Beschluss:

Keine Änderung

Abschnitt "Indikation"

- Einwand (6):

Ad Seite 5, Satz 2

„Wegen Hinweisen auf mögliche hepatotoxische Nebenwirkungen erfolgte der Marktzu- gang verzögert.“ Wir bitten um Streichung des Satzes.

Mögliche hepatotoxische Nebenwirkungen sollten im Abschnitt Risiken und Vorsichts- maßnahmen diskutiert werden, da die Bewertung der wissenschaftlichen Datenlage nur

6 Kothny W, Gimpelewicz C, Byiers S, Mills D, Fitchet M, Cardiovascular safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes, Diabetologia 2008, 51 (Suppl 1): S367

im dafür vorgesehenen Abschnitt bzw. Kontext des gesamten Sicherheitsprofils adäquat vorgenommen werden kann.

Stellungnahme:

Der GBA hält diese Information für wichtig, weil sie die Relevanz der hepatotoxischen Nebenwirkung unterstreicht. Im Abschnitt Risiken werden die hepatotoxischen Nebenwirkungen unabhängig von ihrer Bedeutung für den Zulassungsprozess im Kontext des gesamten Sicherheitsprofils dargestellt.

Beschluss:

Keine Änderung

- Einwand (7):

Ad Seite 5, Absatz 4

“Die zunächst beantragten Indikationen zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin sowie für das Fixpräparat zur initialen Therapie wurden vom Hersteller zurückgezogen.“
Wir bitten um Korrektur des Satzes: „Die zunächst beantragten Indikationen zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin wurden vom Hersteller zurückgezogen.“

Die Zulassung als initiale Therapie wurde nicht beantragt.

Stellungnahme:

Dem Stellungnehmer ist beizupflichten (Siehe auch Einwand 1).

Beschluss:

Änderung des Satzes wie vorgeschlagen.

Die zunächst beantragten Indikationen zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin sowie für das Fixpräparates zur initialen Therapie wurden vom Hersteller zurückgezogen

- Einwand (8):

Ad Seite 6, Absatz 2

„Dosen von mehr als 100 mg Vildagliptin täglich werden nicht empfohlen. Nicht empfehlenswert ist außerdem die gleichzeitige Gabe von zweimal 50 mg Vildagliptin, da hierun-

ter vermehrt ein Anstieg der Leberenzyme gesehen wurde. Die ursprünglich vorgesehene 100-mg-Dosierung wurde deshalb nicht auf den Markt gebracht.“

Wir bitten um Streichung des Absatzes.

Mögliche hepatotoxische Nebenwirkungen sollten im Abschnitt Risiken und Vorsichtsmaßnahmen diskutiert werden, da die Bewertung der wissenschaftlichen Datenlage nur im dafür vorgesehenen Abschnitt bzw. Kontext des gesamten Sicherheitsprofils adäquat vorgenommen werden kann.

Stellungnahme:

Auch die EMEA weist in der Fachinformation im Abschnitt „4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ darauf hin, dass höhere Dosen als 100 mg nicht empfohlen werden und diese aufgeteilt werden sollte in zwei 50-mg-Dosen morgens und abends. Der Hintergrund dieser Empfehlung, welche von der ursprünglichen Empfehlung des Gutachter Komitees (CHMP) abweicht, findet sich im öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) „Steps taken after authorisation“⁷:

Procedural steps taken and scientific information after the authorisation:

The SPC, sections 4.2 and 5.1 have been updated to reflect that the use of Galvus 100mg once daily should no longer be recommended as there was a tendency towards a higher incidence of treatment emergent transaminase elevations in patients treated with 100 mg vildagliptin daily, a tendency that is most pronounced in those treated with 100mg once daily. As a consequence the 100 mg tablet strengths have been deleted.

Folglich kommt der hepatotoxischen Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Dosierung bzw. Anwendung eine besondere Bedeutung zu, welche aus Sicht des GBA nicht unterschlagen werden sollte.

Wie gewünscht werden unabhängig hiervon die hepatotoxischen Nebenwirkungen im Abschnitt Risiken im Kontext des gesamten Sicherheitsprofils beschrieben.

Beschluss:

⁷ <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/galvus/galvus.htm>

Keine Änderung

Abschnitt "Wirksamkeit"

- Einwand (9):

Ad Seite 7, Absatz 1

Klinische Endpunkte wie diabetesbezogene Komplikationen oder Lebensqualität waren nicht Gegenstand dieser Studien.“

Wir bitten um Korrektur des Satzes: „Klinische Endpunkte wie diabetesbezogene Komplikationen waren nicht Gegenstand dieser Studien.“

Hypoglykämie ist ein bedeutsamer Parameter der Lebensqualität von Diabetikern (Amiel et al. 2008). Wir möchten herausstellen, dass keine schwerwiegenden Hypoglykämien unter Vildagliptin aufgetreten sind.

Stellungnahme:

Amiel et al.⁸ ist eine Übersichtsarbeit zur Häufigkeit und Bedeutung von Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetes, keine Studie.

In Studien wird die Lebensqualität als patientenrelevanter Nutzen mit Hilfe validierter Messinstrumente erfasst. Sie kann mit allgemeinen oder auch krankheitsspezifischen Fragebögen bzw. Interviews gemessen werden. Zur Erfassung der Lebensqualität von Diabetikern wurden zahlreiche krankheitsspezifische Messinstrumente entwickelt (z.B. Diabetes Care Profile, Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire, Diabetes Quality of Life measure).

Fragen zu hypoglykämischen Symptomen können ein Bestandteil der validierten krankheitsspezifischen Instrumente sein (z.B. Health-related quality of life 40-Items mit 3 Items zu hypoglykämischen Symptomen). Das Auftreten bzw. nicht Vorhandensein hypoglykämischer Symptome ist jedoch nur ein Aspekt der Lebensqualität von Diabetikern.

Keines der validierten Messinstrumente zur Bestimmung der Lebensqualität wurde in den zulassungsrelevanten Studien zu Vildagliptin eingesetzt bzw. deren Ergeb-

8 Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K, Hypoglycaemia in Type 2 diabetes, Diabet. Med. 2008, 25: 245-254

nisse berichtet. Insofern ermöglichen diese Studien keine Aussagen zur Lebensqualität von Diabetikern unter Therapie mit Vildagliptin.

Im Therapiehinweis wird sowohl im Abschnitt Risiken („*Schwerwiegende Hypoglykämien traten in keiner Studie auf*“) und wirtschaftliche Verordnungsweise („*Die Hypoglykämieraten unter Vildagliptin unterschieden sich nicht von denen unter Placebo*“) darauf hingewiesen, dass unter Vildagliptin in Studien keine schwerwiegenden Hypoglykämien aufgetreten sind.

Beschluss:

Keine Änderung

• Einwand (10):

Ad Seite 8, Absatz 1

„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 Acarbose 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.“

Wir bitten um Streichung dieses Absatzes einschließlich der nachstehenden Tabelle.

Die Monotherapie ist in Deutschland nicht zugelassen.

Stellungnahme:

Im Text wird an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Vildagliptin nicht für die Monotherapie zugelassen ist. Der UA Arzneimittel hat ausführlich darüber diskutiert, ob die Monotherapie-Studien im Therapiehinweis dargestellt werden sollen. Sie erlauben, die Wirksamkeit des Wirkstoffes im Vergleich zu anderen bereits etablierten Wirkstoffen besser einschätzen zu können. Im Ergebnis wurde dies als relevante Information für den Vertragsarzt eingestuft.

Beschluss:

Keine Änderung

Abschnitt "Risiken und Vorsichtsmassnahmen"

- Einwand (11):

Ad Seite 9, Absatz 5

„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.“

Wir bitten Sie, die Formulierungen aus der Fachinformation zu übernehmen, da hier die genauen Inzidenzen in den zugelassenen Therapieregimen beschrieben sind.

Der Abschnitt sollte ersetzt werden durch „In kontrollierten Monotherapie- und Kombinationsstudien mit einer Dauer von bis zu 24 Wochen betrug die Inzidenz von ALT- oder AST-Erhöhungen auf das dreifache der Obergrenze des Normbereichs und darüber hinaus (Nachweis bei mindestens zwei aufeinander folgenden Messungen oder bei der letzten Visite während der Behandlung) unter 50 mg Vildagliptin einmal täglich 0,2 %, unter Vildagliptin 50 mg zweimal täglich 0,3 % und unter allen Vergleichswirkstoffen 0,2 %. Diese Erhöhungen der Transaminasen waren im Allgemeinen asymptomatisch, nicht progredient und nicht mit Cholestase oder Gelbsucht assoziiert.“

Stellungnahme:

Der erste Satz stammt nahezu wörtlich aus der Fachinformation, der sich gleichlautend sowohl im Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) findet: *Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung.*

Die als Ersatz gewünschten Formulierungen sind diesem Satz nachfolgende Ausführungen der Fachinformation. Aus Sicht des GBA ist die Inzidenz der Leberfunktionsstörung mit der Charakterisierung „seltene Fälle“ ausreichend beschrieben.

Die Angaben zur 100 mg Dosierung wurden dem EPAR der EMEA (Maßnahmen nach der Zulassung) entnommen (siehe auch Einwand 8).

Beschluss:

Keine Änderung

• Einwand (12):

Ad Seite 9, Absatz 6

„Bis weitere Studien mit niereninsuffizienten Patienten vorliegen, wird die Anwendung von Vildagliptin bei diesen Patienten nicht empfohlen“.

Gemäß aktueller Fachinformation bitten wir um Änderung wie folgt: „Bis weitere Studien mit niereninsuffizienten Patienten vorliegen, wird die Anwendung von Vildagliptin bei mittelschwer bis schwer niereninsuffizienten Patienten nicht empfohlen“.

Stellungnahme:

Der Satz steht in nachfolgendem Kontext:

Bei Patienten mit mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörungen wurden in den Monotherapiestudien etwas erhöhte Inzidenzen unerwünschter Ereignisse gesehen. Bis weitere Studien mit niereninsuffizienten Patienten vorliegen, wird die Anwendung von Vildagliptin bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Der Stellungnehmer befürchtet offenbar, dass der zweite Satz dahin gehend verstanden werden könnte, dass auch Patienten mit leichtgradiger Einschränkung der Nierenfunktion kein Vildagliptin erhalten sollten.

Beschluss:

Umstellung des Satzes:

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

Siegburg, den 18. Dezember 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V

Hess

5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Uhierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Deutsches Apothekershaus Jägerstr. 49/50	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Uferstraße 4	51603 Köln

Firma	Strasse	Ort
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

5.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Monika Schulte
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
0224 1 9388395

Telefax:
0224 1 9388501

E-Mail:
monika.schulte@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
MGS

Datum:
27. August 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

**Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR)
hier: Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR zu „Vildagliptin“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. August 2008 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

„Vildagliptin“

einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

26. September 2008

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form
(per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
therapiehinweise@g-ba.de**

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in
den tragenden Gründen wiedergegeben werden kann. Diese werden jeweils mit Abschluss
der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffent-
lichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Monika Schutte
Referentin

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/dog/dog/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweise

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Vildagliptin

Vom 21. August 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. August 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 [Datum] (BAnz. S. [Seite]), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage 4 wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

**Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage 4
Therapiehinweise nach Ziffer 14 AMR**

Wirkstoff: Vildagliptin (z. B. Galvus®)

Beschluss vom:
In Kraft getreten am:
BAnz. jxxx, Nr. xxx vom tt.mm.jxxx, S. xx xxx

⇒ 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. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurück gezogen.

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, Glimperid 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 häufiger 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 Antidiabetika wie Metformin, Sulfonylharnstoffen und Glitazonen ist bislang durch Studien nicht belegt. Angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen und zur Sicherheit der langfristigen Hemmung der Dipeptidyl-Peptidase-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			Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Metformin 2 x 1000 mg	plus	Glibenclamid 2 x 3,5 mg		
FB 0,32 €		FB 0,22 €	0,55 €	201 €
Metformin 2 x 1000 mg	plus	Pioglitazon 30 mg Rosiglitazon 8 mg		
FB 0,32 €		1,98 € / 1,97 €	2,29 € - 2,30 €	836 € - 840 €
Metformin 2 x 1000 mg	plus	Vildagliptin 2 x 50 mg		
FB 0,32 €		2,09 €	2,41 €	832 €
Metformin 2 x 1000 mg		Vildagliptin 2 x 50 mg		
Fixkombination			1,98 €	723 €
Metformin 2 x 1000 mg	plus	NPH Insulin 40IE ZAM		
FB 0,32 €		FB 1,21 €	1,53 €	558 €

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			Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Glibenclamid 2 x 3,5 mg	plus	Pioglitazon 30 mg		
FB 0,22 €		Rosiglitazon 8 mg		
		1,98 € / 1,97 €	2,19 € - 2,20 €	803 € - 807 €
Glibenclamid 2 x 3,5 mg	plus	Vildagliptin 1 x 50 mg		
FB 0,22 €		1,04 €	1,26 €	460 €
Glibenclamid 2 x 3,5 mg	plus	NPH Insulin 40IE ZAM		
FB 0,22 €		FB 1,21 €	1,44 €	526 €
Pioglitazon 30 mg	plus	Vildagliptin 2 x 50 mg		
Rosiglitazon 8 mg				
1,98 € / 1,97 €		2,09 €	4,06 € - 4,07 €	1.482€ - 1.486€
Pioglitazon 30 mg	plus	NPH Insulin 40IE ZAM		
1,98 €		FB 1,21 €	3,19 €	1.164 €

Preisstand: Lauertaxe 1.6.08, Berechnungsgrundlage: größte verfügbare Packung; Festbeträge, wenn vorhanden, wird vor Veröffentlichung aktualisiert.

⇒ 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 Glitazon 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 sowie für das Fixpräparat zur initialen Therapie wurden vom Hersteller zurückgezogen. Vildagliptin ist zudem nicht zur Kombination mit Alphaglucosidasehemmern und Gliniden zugelassen. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vildagliptin in einer oralen Dreifach-Kombination 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 Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren, welche die Aktivität des Enzymes Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4) 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 Glucagonproduktion 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 EMA 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: Placebo kontrollierte Kombinationsstudien

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 gegenüber 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 Kombinationsstudie (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 Acarbose 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 Monotherapiestudien 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 Monotherapiestudien etwas erhöhte Inzidenzen unerwünschter Ereignisse gesehen. Bis weitere Studien mit niereninsuffizienten Patienten vorliegen, wird die Anwendung von Vildagliptin bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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 ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 21. August 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

**Tragende Gründe zum Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Vildagliptin**

Vom 21. August 2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	3
5.	Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises	5

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In der Sitzung des Unterausschusses am 11. Oktober 2007 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Vildagliptin vereinbart und Mitglieder des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 8. Juli 2008 wurde der vorgelegte Entwurf des Therapiehinweises zu Vildagliptin abschließend beraten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Vildagliptin gemäß Anlage ergänzt.

3. **Verfahrensablauf**

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
43. Sitzung UA „Arzneimittel“	11.10.2007	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
52. Sitzung UA „Arzneimittel“	08.07.2008	Beratung des Therapiehinweises und Konsentierung des Entwurfs zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4. Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

4. **Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V**

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Uhierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstr. 49/50	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt

Siegburg, den 21. August 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V

Hess

5. Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A, Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes, *Diab care* 2004, 27, S.2874-80
2. Ahren B, Pacini G, Foley J E, Schweizer A, Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year, *Diab care* 2005, 28, S.1936-40
3. Amori Re, Lau J, Pittas AG, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis, *JAMA* 2007, 298, S.194-206
4. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen S E, Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study, *Diab Obes Metab* 2008, 10, S.82-90
5. Bosi E, Camisasca R-P, Collober C, Rochotte E, Garber A J, Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, *Diab care* 2007, 30, S.890-5
6. Dejager S, Razac S, Foley J E, Schweizer A, Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study, *Horm metab res* 2007, 39, S.218-23
7. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Galvus-H-C-771, published 11.03.08, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/galvus/galvus.htm [02.06.08]
8. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Eucreas-H-C-807, published 04.03.08, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/eucreas/eucreas.htm [02.06.08]
9. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron M A, Chang I, Dejager S, Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes, *Diabetologia* 2007, 50, S.1148-55

10. Garber A J, Schweizer A, Baron M A, Rochotte E, Dejager S, Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study, *Diab Obes Metab* 2007, 9, S.166-74
11. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjörnsdottir S, Camisasca RP, Couturier A, Baron MA, Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea, *Diab Obes Metab* 2008, 18.02.08 Epub ahead of print
12. National Prescribing Centre and Wessex Drug & Medicines Information Centre collaboration, Vildagliptin in type 2 diabetes, On the Horizon - post launch update, April 2008, <http://www.nelm.nhs.uk/Documents/Vildagliptin.pdf?id=592602> [02.06.08]
13. Pan C, Yang W, Barona J P, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, Wang Y, Foley J E, Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial, *Diab Med* 2008, 25, S.435-41
14. Pi-Sunyer F X, Schweizer A, Mills D, Dejager S, Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes, *Diab Res Clin Prac* 2007, 76, S.132-8
15. Pratley R E, Jauffret K S, Galbreath E, Holmes D, Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes, *Horm Metab Res* 2006, 38, S.423-8
16. Pratley R E, Rosenstock J, Pi-Sunyer F X, Banerji M A, Schweizer A, Couturier A, Dejager S, Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy, *Diab care* 2007, 30, S.3017-22
17. Regional Drug and Therapeutics Centre Wolfson Unit, New Drug Evaluation No.89, Vildagliptin, March 2008, www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_89_Vildagliptin_Final.pdf [02.06.08]
18. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CI, Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus, *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008, No.2, CD006739

19. Rosenstock J, Baron M A, Camisasca R-P, Cressier F, Couturier A, Dejager S, Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes, *Diab Obes Metab* 2007, 9, S.175-85
20. Rosenstock J, Baron M A, Dejager S, Mills D, Schweizer A, Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial, *Diab.care* 2007, 30, S.217-23
21. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Wang Y, Dunning BE, Foley JE, Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia, *Diab Obes Metab* 2008, 18.03.08 Epub ahead of print
22. Schweizer A, Couturier A, Foley J E, Dejager S, Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naive patients with Type 2 diabetes, *Diab Med* 2007, 24, S. 955-61