

# Anlage III

## **Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	22. Juli 2013
Stellungnahme zu	Vildagliptin, Nr. 178, A13-16, Version 1.0, 27.06.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 ist eine weltweit rasch zunehmende Erkrankung, welche über die Zunahme der Morbidität und Mortalität der betroffenen Populationen auch ein gesundheitspolitisches Problem darstellt. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen weltweit (1).</p> <p>Somit sind erfolgreiche Präventions- und Behandlungskonzepte unabdingbar, was auch in den Therapieempfehlungen und -leitlinien sichtbar und aktuell durch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) unterstrichen wird (2).</p> <p>Die Klasse der Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Inhibitoren erweitert seit wenigen Jahren die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 (3). Der Wirkstoff Vildagliptin wurde jetzt einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zugeführt und der Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vom IQWiG bewertet (4).</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, 2.3, Seite 11	<p><b><u>A1) Indikation: Monotherapie mit Vildagliptin</u></b></p> <p><b>A1) ZVT: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, 2.3.3, Seite 15; 2.8, Seite 35	<p><b>A1) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG „Zusatznutzen nicht belegt“ zu.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Den vom IQWiG bei der Dossierbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkten stimmt die AkdÄ prinzipiell zu. Allerdings ist zu kritisieren, dass im Rahmen des derzeitigen Bewertungsverfahrens durch das IQWiG ein Zusatznutzen allein aufgrund eines geringeren Schadens zuerkannt wird – wie im Fall der Gliptine z. B. durch Nachweis einer geringeren Rate von Hypoglykämien, ohne dass der Nachweis erbracht werden muss, dass diabetische Folgeschäden positiv beeinflusst werden. Für Vildagliptin liegen bis heute keine Daten zu kardiovaskulären Endpunkten vor.</p>	
	<p><b><u>Schaden</u></b></p> <p>Die AkdÄ stimmt grundsätzlich dem Vorgehen des IQWiG zu, dass auch das Schadenspotenzial von Arzneimitteln am zuverlässigsten durch randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zu beurteilen ist.</p> <p>Die Einstufung des Schadenspotenzials der Gliptine zeigt aber, dass die eingesetzte Methode für eine frühe Nutzenbewertung, ausschließlich RCTs als valide Datenbasis anzuerkennen, an ihre Grenzen stößt, insbesondere bei der Bewertung der Wirkstoffe des Bestandsmarkts.</p> <p>Bei diesem Vorgehen werden schwerwiegende, seltene mit La-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tenz auftretende Nebenwirkungen nicht erkannt sowie in die Bewertung des Ausmaßes des Schadens eines Wirkstoffs und damit in die Gesamtaussage zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nicht mit einbezogen.</p> <p>Obwohl für alle Gliptine und somit auch für Vildagliptin seit Jahren Signale für die schweren Nebenwirkungen Pankreatitis und Pankreaskarzinom aus den nationalen und internationalen Datenbanken der Spontanmeldesysteme und aus Fall-Kontrollstudien bekannt sind und diese auch auf Veranlassung der Zulassungsbehörden in die Produktinformationen der Gliptine als Warnhinweise aufgenommen werden mussten, können diese aufgrund des spontanen Auftretens und des geringen additionalen Risikos aufgrund des methodischen Vorgehens nicht erkannt werden. Es liegen nur Daten aus Studien mit zu geringen Fallzahlen und kurzer Studiedauer vor, die nicht in der Lage sind das bestehende Risiko zu erfassen. Aus diesem Grund können Verzerrungen bei der Bewertung des Schadenspotenzials von Gliptinen gegenüber Sulfonylharnstoffen und somit bei der Festlegung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens entstehen. Trotz des erheblichen Schweregrades der Nebenwirkung finden die bekannten schwerwiegenden Risiken keine Berücksichtigung (5–10).</p> <p>Insbesondere unter dem Aspekt des vorsorgenden Patientenschutzes ist es aus Sicht der der AkdÄ dringend erforderlich, die bekannt gewordenen Signale für einen Schaden durch Pankreati-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>tiden und Pankreaskarzinome bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ sieht auf Basis der gegenwärtigen Datenlage in keiner der zugelassenen Indikationen einen Zusatznutzen für Vildagliptin gegenüber der jeweiligen ZVT.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
2. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Kurzfassung. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); in Druck 2013.
3. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e1369.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27\\_A13-16\\_Vildagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27_A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf). Köln, Auftrag: A13-16, Version 1.0, IQWiG-Bericht - Nr. 178, Stand: 27. Juni. 2013.
5. Singh S, Chang HY, Richards TM et al.: Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 534-539.
6. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T et al.: Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013; 62: 2595-2604.
7. Cohen D: Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? *BMJ* 2013; 346: f3680.
8. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al.: Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150-156.
9. Gale EA: GLP-1-based therapies and the exocrine pancreas: more light, or just more heat? *Diabetes* 2012; 61: 986-988.
10. Institute for Safe Medication Practices (ISMP): Perspectives on GLP-1- agents for diabetes: <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2012Q3.pdf> Stand: 18. April. 2013.