

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	5. September 2018
Stellungnahme zu	Ertugliflozin/Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nr. 657, A18-31, Version 1.0, Stand: 10.08.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

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>Einleitung</p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 nimmt weltweit zu. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen (1). In Deutschland haben nach den Daten des Robert Koch-Instituts aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) 7,2 % der erwachsenen Menschen einen Typ-2-Diabetes (2). Zu dessen Therapie existiert eine aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (3).</p> <p>Mit der Einführung der Klasse der Gliflozine sollten die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 erweitert werden. Als erster Vertreter wurde Dapagliflozin Ende 2012 in Deutschland in den Markt eingeführt.</p> <p>Ertugliflozin ist wie Dapagliflozin ein selektiver Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2), der zu einer verringerten renalen Reabsorption der Glukose führt und durch vermehrte Glukoseausscheidung mit dem Harn die Plasmaglukosespiegel senkt.</p> <p>Es besteht seit März 2018 eine Zulassung in Kombination mit dem Dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor Sitagliptin (4).</p> <p>Die Wirkstoffkombination ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin als Einzelwirkstoff nicht ausreichend gesenkt werden kann	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden. <p>Ertugliflozin ist jedoch als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar.</p> <p>Die Wirkstoffkombination Ertugliflozin/Sitagliptin soll im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nun in der genannten Indikation bewertet werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3, 5	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="315 608 1189 959"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 608 734 647">Indikation</th> <th data-bbox="734 608 1189 647">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 647 734 959"> Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind^b. </td> <td data-bbox="734 647 1189 959"> <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin oder • Humaninsulin + Empagliflozin^c oder • Humaninsulin + Liraglutid^c oder • Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 959 1189 1066">a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p data-bbox="315 1066 1189 1142">b: Ertugliflozin ist derzeit als Monopräparat in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit einer Ertugliflozin-Monotherapie als Therapiesituation nicht relevant.</p> <p data-bbox="315 1142 1189 1249">c: Empagliflozin bzw. Liraglutid wurden nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der ZVT benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß den Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin (EM-PAREG Outcome-Studie) bzw. Liraglutid (Studie LEADER) operationalisiert.</p> <p>Die AkdÄ hält die Einschränkung der vom G-BA festgelegten ZVT für ein orales Antidiabetikum auf Therapieregimes, die zwingend Humaninsulin enthalten, für diskussionsbedürftig. Angesichts der Irrelevanz der Auswahl der ZVT für die Bewertung des Zusatznut-</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^b .	<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin oder • Humaninsulin + Empagliflozin^c oder • Humaninsulin + Liraglutid^c oder • Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind 	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^b .	<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin oder • Humaninsulin + Empagliflozin^c oder • Humaninsulin + Liraglutid^c oder • Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zens im gegebenen Fall kommentiert die AkdÄ die vom G-BA festgelegte ZVT jedoch nicht.	
Dossier pU, Modul 4A, S. 16, 27	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgte dem G-BA und wählte aus den festgelegten Therapieoptionen die Kombination Humaninsulin + Metformin sowie Humaninsulin als Monotherapie. Darüber hinaus benannte der pU die Kombination Humaninsulin + Metformin + Sitagliptin als eine weitere Option der Vergleichstherapie. Diese Abweichung von der Festlegung des G-BA wurde vom IQWiG nicht akzeptiert.</p> <p>Der pU hat hierzu folgende Patientengruppen gebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientengruppe A1: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken • Patientengruppe A2: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken • Patientengruppe A3: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Ertugliflozin oder Sitagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken <p>Diese ergeben sich jedoch nicht zwingend aus der Zulassung für Ertugliflozin/Sitagliptin.</p> <p>Der pU konnte keine Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich mit der ZVT identifizieren.</p> <p>Somit wurden keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pU versucht einen Zusatznutzen unter Zuhilfenahme der Studie VERTIS SITA 2 (5-7) abzuleiten. Dies ist eine placebokontrollierte Studie von kurzer Studiendauer, welche nicht gegen einen Komparator der vom G-BA festgelegten und vom pU akzeptierten ZVT vergleicht. Weiterhin wurde als primärer Endpunkt das HbA_{1c} und damit ein Surrogatendpunkt verwendet; patientenrelevante Endpunkte wurden in dieser Studie nicht untersucht. Somit sind die Daten aus dieser Studie nicht relevant für dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 7</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an.</p> <p>Es liegen keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen für Ertugliflozin/Sitagliptin in der vorliegenden Indikation kann nicht abgeleitet werden.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht kein Zusatznutzen für Ertugliflozin/Sitagliptin in der vorliegenden Indikation.</p>	

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. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 980-990.
3. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 3, August 2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: September 2013.
4. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Steglujan® 5 mg/100 mg Filmtabletten und 15 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: April 2018.
5. Pratley RE, Eldor R, Raji A et al.: Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1111-1120.
6. Miller S, Krumin T, Zhou H et al.: Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. *Diabetes Ther* 2018; 9: 253-268.
7. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R et al.: Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 530-540.