

# Anlage III

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

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 22. Juli 2013   |
| Stellungnahme zu  | Sitagliptin, Nr. 175, A13-02, Version 1.0, 27.06.2013   |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ),<br>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<br>(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 Sitagliptin 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,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewer-<br>tung,<br>2.3.2.1,<br>Seite 20                               | <p><b><u>A) Indikation: Monotherapie mit Sitagliptin</u></b></p> <p><b>A1) Zusatznutzen</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt in diesem Punkt der Dossierbewertung durch das IQWiG zu; wegen fehlender relevanter Vergleichsstudien mit Glibenclamid liegen für Sitagliptin keine Daten vor, die einen Zusatznutzen belegen. Auch für Gliclazid sind für die Nutzenbewertung relevante Vergleichsstudien nicht bekannt.</p> |   |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewer-<br>tung,<br>2.3.2.2,<br>Seite<br>20;<br>2.8,<br>Seite<br>96–97 | <p><b>A1) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p>   |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewer-<br>tung,<br>2.3.3,<br>Seite 21         | <p><b>A2) ZVT: Sulfonylharnstoff (Glipizid)</b></p> <p>Für Glipizid existieren keine Endpunktstudien, der Wirkstoff ist seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen. Die AkdÄ hält daher Glipizid nicht für eine ZVT.</p>   |   |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewer-<br>tung,<br>2.3.3.1,<br>Seite<br>21–32 | <p><b>A2) Studienpool</b></p> <p>Neben der einen vom IQWiG für den (vom G-BA gewünschten) Vergleich mit Glipizid identifizierten Studie (P063) sind der AkdÄ keine weiteren relevanten Studien bekannt.</p>  |   |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewer-<br>tung,<br>2.3.3.2,<br>Seite<br>33–42 | <p><b>A2) Zusatznutzen</b></p> <p>Auch wenn Glipizid als ZVT akzeptiert würde, ergibt sich aus den Ergebnissen der Studie P063 kein Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid.</p> <p>Die statistisch signifikante Senkung der Häufigkeit symptomatischer Hypoglykämien ist vom Ausmaß nicht mehr als geringfügig. Hinzu kommt, dass die allein auf der Schilderung der Symptome der Patienten ohne eine verifizierende Messung des erniedrigten Blutzuckers (BZ) beruhende Diagnose einer symptomatischen</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
|  | <p>Hypoglykämie nicht als ausreichend abgesicherte Diagnose anzusehen ist.</p> <p>Für schwere Hypoglykämien (schwere Hypoglykämien sind solche, die eine allein auf medizinischer Intervention beruhende Fremdhilfe erforderten oder solche, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten) und andere patientenrelevante Endpunkte zeigten sich keine Unterschiede zwischen Sitagliptin und Glipizid.</p> <p>Zudem sind die Daten zu Hypoglykämien wegen fehlender Informationen zu ihrem zeitlichen Verlauf und wegen des übergeordneten Ziels einer normnahen Einstellung des Blutzuckerstoffwechsels nicht verwertbar.</p> |   |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung,<br>2.3.3.3,<br>Seite<br>42–44;<br>2.8,<br>Seite<br>96–97 | <p><b>A2) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p>  |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewer-<br>tung,<br>2.4.2,<br>Seite 45                         | <p><b><u>B) Indikation: Sitagliptin + Metformin</u></b></p> <p><b>B1) ZVT: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</b></p> <p>Die AkdÄ stellt fest, dass zu der Kombination Sulfonylharnstoff + Metformin Hinweise für ein Schadenspotenzial vorliegen (5;6).</p>  |   |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewer-<br>tung,<br>2.4.2.1<br>+<br>2.4.2.2,<br>Seite<br>45–55 | <p><b>B1) Studienpool</b></p> <p>In seiner Dossierbewertung identifiziert das IQWiG als einzige für den Vergleich mit Metformin + Glibenclamid/Glimepirid grundsätzlich relevante randomisierte klinische Studie (RCT) die Studie P803, die Metformin + Sitagliptin mit Metformin + Glimepirid vergleicht. Dem stimmt die AkdÄ zu – zumindest sind ihr keine weiteren relevanten Vergleichsstudien mit Metformin + Glibenclamid/Glimepirid bekannt.</p> <p>Übergeordnetes Ziel war in dieser Studie eine Senkung des HbA<sub>1c</sub> auf Werte ≤ 6,5 %. Für den Nutzen einer normnahen Senkung des BZ findet sich aber keine ausreichende Evidenz, sondern im Gegenteil ein erhebliches Schadenspotenzial (7).</p> <p>Auffallend ist, dass bei der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie P803 das HbA<sub>1c</sub> zu Beginn der Studie mit 7,5 % in einem Bereich lag, der nach großen Registerdaten (8) wie auch nach den aktuellen Empfehlungen der NVL Typ-2-Diabetes (2) (Senkung des HbA<sub>1c</sub> unter 7 % nur mit Wirkstoffen, die weder Hy-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>poglykämien auslösen noch zu Pankreatitis führen) weder den Einsatz eines Sulfonylharnstoffes noch den eines DPP4-Hemmers erlaubt hätte.</p> <p>In der Studie P803 hatten bereits bei Baseline 22,1 % bzw. 24,3 % (Sitagliptin bzw. Glimepirid) der Patienten ein HbA<sub>1c</sub> von &lt; 7,0 %. Es ist bekannt, dass der Einsatz von Sulfonylharnstoffen zu Hypoglykämien führen kann. Die Behandlung bei HbA<sub>1c</sub>-Werten von &lt; 7,0 % zu beginnen bzw. umzustellen, ist nicht leitliniengerecht. Wie in der UKPDS-33-Studie gezeigt, kommt es bereits bei einer Senkung des HbA<sub>1c</sub> mit Hilfe von Sulfonylharnstoffen von 7,9 auf 7,0 % zu einer deutlichen Häufung schwerer Hypoglykämien (9).</p> <p>Auch die American Diabetes Association (ADA) und die European Association for the Study of Diabetes (EASD) empfehlen aktuell nicht mehr generell einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert ≤ 7 %; für Patienten mit z. B. schweren Hypoglykämien, Komorbiditäten, eingetretenen Komplikationen und höherem Alter sogar Werte von 7,5–8 % oder darüber (10). Nach derzeitigem Wissensstand ist daher das Design der Studie P803 als überholt und inadäquat anzusehen. Entsprechend bestehen erhebliche Zweifel an der Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag und der praktischen Relevanz der Studienergebnisse.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewer-<br>tung,<br>2.4.2.3,<br>Seite<br>55–63 | <p><b>B1) Zusatznutzen</b></p> <p>In der Dossierbewertung wird vom IQWiG ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen konstatiert, sofern als Therapieziel eine normnahe BZ-Einstellung angestrebt wird. Hierzu ist festzustellen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eine normnahe BZ-Einstellung für <i>alle</i> Patienten kann heute nicht mehr als adäquat angesehen werden (s. o.).</li> <li>2. Der Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen beruht einzig auf einer signifikant geringeren Rate symptomatischer Hypoglykämien mit BZ-Werten <math>\leq 50</math> mg/dl (0,6 % unter Sitagliptin + Metformin vs. 6,4 % unter Metformin + Glimepirid). Das Auftreten schwerer Hypoglykämien unterscheidet sich dagegen nicht, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) sind unter Sitagliptin häufiger.</li> </ol> <p>Auch das IQWiG kann nicht ausschließen, dass die Unterschiede bei den symptomatischen Hypoglykämien nicht auf die Wirkstoffe (Sitagliptin vs. Glimepirid), sondern auf die unterschiedlichen Therapiestrategien (fixe Dosis vs. Titration) zurückzuführen sind. Gegen die letztere Annahme spricht nach Ansicht des IQWiG der vergleichbare Verlauf der HbA<sub>1c</sub>-Kurven.</p> <p>Dem wird von der AkdÄ nicht zugestimmt:</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
|   | <p>a) unter Glimepirid liegen die HbA<sub>1c</sub>-Werte durchgehend niedriger;</p> <p>b) unter Glimepirid erreichen nach 30 Wochen signifikant mehr Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Wert <math>\leq 7\%</math> bzw. <math>\leq 6,5\%</math> als unter Sitagliptin (59,6 % vs. 52,4 % bzw. 27,5 % vs. 21,2 %);</p> <p>c) es liegen keine Daten vor, die die Beurteilung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen den Hypoglykämien und der BZ-Einstellung zulassen.</p> <p>Wie das IQWiG schätzt die AkdÄ das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den symptomatischen Hypoglykämien als hoch ein. Anders als das IQWiG stuft die AkdÄ die Ergebnissicherheit aber nicht nur herab (auf Anhalt statt Hinweis), sondern bewertet sie als unzureichend.</p> |   |
| <p>IQWiG<br/>Dossier-<br/>bewertung,<br/>2.4.2.4,<br/>Seite<br/>64–66;<br/>2.8, Seite<br/>96–97</p> | <p><b>B1) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ steht unter Sitagliptin (gemäß Operationalisierungs-Schema des IQWiG) ein beträchtlich geringerer Schaden (symptomatische Hypoglykämien) mit unzureichender Ergebnissicherheit einem gering höheren Schaden (Therapieabbrüche wegen UE) mit ausreichender Ergebnissicherheit gegenüber.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glimepirid in der Kombination mit Metformin – für das ohnehin keine Nutzenbelege existieren – liegt nach Ansicht der AkdÄ nicht vor.</p>  |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung,<br>2.4.3,<br>Seite 68         | <p><b>B2) ZVT: Sulfonylharnstoff (Glipizid) + Metformin</b></p> <p>Für Glipizid existieren keine Endpunktstudien, der Wirkstoff ist seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen. Die AkdÄ hält daher Glipizid nicht für eine ZVT.</p>  |   |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung,<br>2.4.3.2,<br>Seite<br>68–78 | <p><b>B2) Studienpool</b></p> <p>In seiner Dossierbewertung identifiziert das IQWiG als einzige für den Vergleich mit Metformin + Glipizid grundsätzlich relevante RCT die Studie P024. Dem stimmt die AkdÄ zu – zumindest sind ihr keine weiteren relevanten Vergleichsstudien mit Metformin + Glipizid bekannt.</p> <p>Übergeordnetes Ziel war in dieser Studie eine Senkung der präprandialen und Nüchtern-BZ-Werte <math>\leq 110</math> mg/dl. Für den Nutzen einer solchen normnahen Senkung der Blutglukose findet sich aber keine ausreichende Evidenz, sondern im Gegenteil ein erhebliches Schadenspotenzial (7).</p> <p>Auffallend ist, dass bei der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie P024 das HbA<sub>1c</sub> zu Beginn der Studie mit 7,7 % in einem Bereich lag, der nach großen Registerdaten (8) wie auch nach den aktuellen Empfehlungen der NVL Typ-2-Diabetes (Senkung des HbA<sub>1c</sub> unter 7 % nur mit Wirkstoffen, die weder Hy-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>poglykämien auslösen noch zu Pankreatitis führen) weder den Einsatz eines Sulfonylharnstoffes noch den eines DPP4-Hemmers erlaubt hätte. In der Studie erfolgte die Titrierung der Sulfonylharnstoff-Dosis anhand eines sehr niedrigen Zieles für die präprandiale und Nüchtern glukose.</p> <p>Die NVL Typ-2-Diabetes empfiehlt eine Nüchtern-Plasmaglukose (PG) von 100–125 mg/dl (2). Eine Therapieintensivierung ist generell schon ab einer PG &gt; 125 mg/dl nur dann angezeigt, wenn das Therapieziel eine normnahe BZ-Einstellung ist.</p> <p>Das ADA/EASD-Statement von 2012 gibt einen Zielwert für die Nüchternplasmaglukose von &lt; 130 mg/dl an (10).</p> <p>Eine Senkung des HbA<sub>1c</sub> unter 7 % sollte nur mit Wirkstoffen, die weder Hypoglykämien auslösen noch zu Pankreatitis führen, durchgeführt werden. Die vorliegenden Daten hätten weder den Einsatz eines Sulfonylharnstoffes noch den eines DPP4-Hemmers erlaubt. In der Studie P024 hatten bereits bei Baseline zwei Drittel der Patienten ein HbA<sub>1c</sub> von &lt; 8,0 % und im Per-Protokoll-Kollektiv 35 % der Patienten einen HbA<sub>1c</sub> von &lt; 7 %. Eine Behandlung bei HbA<sub>1c</sub>-Werten von &lt; 7,0 % zu beginnen, wird nicht empfohlen. Bei diesen Patienten ist durch medikamentöse Interventionen kein Nutzen zur Vermeidung diabetischer Folgeerkrankungen (z.B. kardiovaskulären Erkrankungen) zu erwarten. Darüber hinaus ist ein solcher Nutzen für Gliptine bisher ohnehin nicht belegt ist, sondern nur die Risiken durch Hypoglykämien.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
|   | <p>In zwei Studien hatten Patienten mit schweren Hypoglykämien sehr niedrige HbA<sub>1c</sub>-Werte ((11): „...45 patients who presented with sulphonylurea-associated hypoglycaemia were as follows: mean age 79 years (95 % CI 75.2; 82.6); glycosylated haemoglobin 5.4 % (95 % CI 5.1; 5.7); impaired renal function in 62 %...“) bzw. war die Zunahme von schweren Hypoglykämien in einem 10-Jahreszeitraum durch einen HbA<sub>1c</sub>-Abfall von 1 % erklärbar (12).</p> <p>In der UKPDS-33-Studie (9) gab es bereits bei einer Senkung des HbA<sub>1c</sub> unter Sulfonylharnstoffen von 7,9 auf 7,0 % eine deutliche Häufung schwerer Hypoglykämien (13;14).</p> <p>Die Titration der Glipizid-Dosis bei mit Schnelltest gemessener Nüchtern-BZ in der Studie P024 ist nicht nachzuvollziehen.</p> |   |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung,<br>2.4.3.3,<br>Seite<br>78–86 | <p><b>B2) Zusatznutzen</b></p> <p>Der Bewertung des IQWiG, die unterschiedlichen Therapiestrategien hätten sich in der Studie P024 auf den HbA<sub>1c</sub>-Verlauf nicht wesentlich ausgewirkt, kann nicht zugestimmt werden.</p> <p>Gegen diese Annahme spricht nach Ansicht der AkdÄ:</p> <p>a) unter Glipizid liegen die HbA<sub>1c</sub>-Werte durchgehend niedriger als unter Sitagliptin;</p> <p>b) es liegen keine Daten vor, die eine valide Beurteilung eines zeitlichen Zusammenhangs zwischen den Hypoglykämien und der BZ-Einstellung zulassen;</p>  |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>c) zudem besteht der Verdacht, dass die Unterschiede in den Hypoglykämieraten auf die gerade in den Wochen 12–30 unter Glipizid deutlich stärkere HbA<sub>1c</sub>-Absenkung zurückzuführen sind.</p> <p>Wie das IQWiG schätzt die AkdÄ das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den symptomatischen und den schweren Hypoglykämien als hoch ein. Anders als das IQWiG stuft die AkdÄ die Ergebnissicherheit aber nicht nur herab (auf Anhalt statt Hinweis), sondern bewertet sie als unzureichend.</p> <p>Der vom IQWiG wegen der reduzierten Mortalität konstatierte Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Männer, bei denen als Therapieziel eine normnahe BZ-Einstellung angestrebt wird, basiert auf nur wenigen Todesfällen: 1 (0,3 %) unter Sitagliptin vs. 8 (2,2 %) unter Glipizid. Die Art der Todesfälle unter Glipizid lässt bei einem Großteil einen Kausalzusammenhang mit Glipizid nicht erkennen: plötzlicher Herztod (1x), Infarkt (2x), Krebstod (3x), Sepsis (1x) und Suizid (1x) 41 Tage nach Medikationsende (P024).</p> <p>Zudem verhielt sich die kardiale Morbidität bei den Männern numerisch gegenläufig: 15 (2,6 %) unter Sitagliptin vs. 11 (1,9 %) unter Glipizid. Darüber hinaus wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte vom IQWiG als hoch eingeschätzt.</p> <p>Eine valide Bewertung und eine korrekte Einstufung des Ausmaßes eines möglichen Zusatznutzens aufgrund einer Reduktion der</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
|   | <p>Mortalität mit den verfügbaren Daten sind nach Ansicht der AkdÄ nicht möglich. Wegen der Auffälligkeit, dass Todesfälle nur bei Männern auftraten, sollten auch die Hypoglykämien nach Geschlecht getrennt dargestellt werden. Zudem sollten für die acht Todesfälle unter Metformin + Glipizid die Daten des HbA<sub>1c</sub>-Verlaufs, zum Serumkreatinin und zum Blutdruck sowie zur Begleitmedikation zur Verfügung gestellt werden. Für die Bewertung von Todesfällen und Hypoglykämien ist auch die Angabe des Landes, in dem die Studie durchgeführt wurde, erforderlich. In der Studie waren 20 Länder beteiligt, deren Gesundheitssysteme nicht miteinander vergleichbar sind.</p> |   |
| <p>IQWiG<br/>Dossier-<br/>bewertung,<br/>2.4.3.4,<br/>Seite<br/>86–88;<br/>2.8,<br/>Seite<br/>96–97</p> | <p><b>B2) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Nach Ansicht der AkdÄ ist weder sicher belegt, dass symptomatische oder schwere Hypoglykämien unter der Kombination Sitagliptin + Metformin seltener auftreten als unter der Kombination Glipizid + Metformin, noch dass Todesfälle bei Männern unter Sitagliptin + Metformin seltener sind. Daten, die einen Zusatznutzen für die Kombination von Sitagliptin + Metformin gegenüber der Kombination von Glipizid + Metformin belegen, liegen nach Ansicht der AKdÄ demzufolge nicht vor.</p>   |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewer-<br>tung,<br>2.5,<br>Seite 91 | <p><b><u>C) Indikation: Sitagliptin + Sulfonylharnstoff</u></b></p> <p><b>C) ZVT: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin</b></p> <p>Dem Vergleich mit einer Kombination von Humaninsulin + Sulfonylharnstoff stimmt die AkdÄ nicht zu. Für diese Kombination liegen keine Daten für einen validen Nutzenbeleg vor. Diese Kombination ist auch nicht leitlinienkonform (2).</p> |   |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewer-<br>tung,<br>2.6,<br>Seite 92 | <p><b><u>D) Indikation: Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff</u></b></p> <p><b>D) ZVT: Humaninsulin + Metformin<sup>1</sup></b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der festgelegten ZVT für diese Dreierkombination von Sitagliptin zu.</p>  |   |

<sup>1</sup> Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewer-<br>tung,<br>2.7,<br>Seite 93         | <p><b>E) Indikation: Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin)</b></p> <p><b>E) ZVT: Humaninsulin + Metformin<sup>2</sup></b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der festgelegten ZVT für diese Dreierkombination von Sitagliptin zu.</p>  |   |
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewer-<br>tung,<br>2.7.1,<br>Seite<br>93–95 | <p><b>E) Studienpool</b></p> <p>Das IQWiG identifiziert eine potenziell relevante Studie (15). Weitere potenziell relevante RCTs sind auch der AkdÄ nicht bekannt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Dossierbewertung durch das IQWiG zu, dass die Studie letztlich nicht zur Beurteilung eines Zusatznutzens von Sitagliptin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin geeignet ist, da nur der kleinere Teil der Patienten (weniger als 50 % der mit 140 Patienten ohnehin kleinen Studie mit einer geringen Zahl an Patienten) zulassungskonform behandelt wurden.</p> |   |

<sup>2</sup> nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(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 Sitagliptin 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 RCTs 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 Latenz auftretende Nebenwirkungen nicht erkannt sowie in die Be-</p>       |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>wertung 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 Sitagliptin 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 der 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 das bestehende Risiko nicht in der Lage sind 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 (16–21).</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 Pankreatitiden und Pankreaskarzinome bei der Nutzenbewertung zu be-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

|                 |   |   |
|-----------------|---|---|
| Seite,<br>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<br/>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p> |
|                 | rücksichtigen.  |   |
|                 | <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ sieht auf Basis der gegenwärtigen Datenlage in keiner der zugelassenen Indikationen einen Zusatznutzen für Sitagliptin 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): Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27\\_A13-02\\_Sitagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27_A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf). Köln, Auftrag: A13-02, Version: 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 175, Stand: 27. Juni. 2013.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
6. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA: Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31: 1672-1678.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.
8. Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al.: Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481-489.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577-1596.

11. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH: Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 467-473.
12. Holstein A, Patzer OM, Machalke K et al.: Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care* 2012; 35: 972-975.
13. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al.: Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.
14. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al.: Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898.
15. Hong ES, Khang AR, Yoon JW et al.: Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 795-802.
16. 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.
17. 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.
18. Cohen D: Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? *BMJ* 2013; 346: f3680.
19. 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.
20. Gale EA: GLP-1-based therapies and the exocrine pancreas: more light, or just more heat? *Diabetes* 2012; 61: 986-988.
21. 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.