

Berlin, 17.1.2017

Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zu den Beschlüssen und ihren tragenden Gründen zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Saxagliptin, Sitagliptin und deren jeweiligen Fixdosiskombinationen mit Metformin durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (veröffentlicht am 15. Dezember 2016)

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) nimmt die Entscheidung des G-BA zur Nutzenbewertung der sogenannten DDP-4-Hemmer bei der oralen Diabetestherapie mit Sitagliptin, Saxagliptin, und deren jeweiligen Fixdosiskombinationen mit Metformin vom 15. Dezember 2016 und ihre „tragenden Gründe“ mit Bedauern zur Kenntnis.

Die DDG befürchtet, dass sich in Folge dieser Entscheidungen die Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes medizinisch verschlechtert und sich die Therapie verteuert. Beide Entwicklungen sind nicht vom AMNOG intendiert und liegen in Fehlentwicklungen bei IQWiG-basierten Entscheidungsfindungen für neue Diabetes-Medikamente.

Die Entscheidungen des G-BA sind:

- Saxagliptin erhält in Mono- oder fixer Kombinationstherapie keinen Zusatznutzen.
- Sitagliptin erhält befristet einen geringen Zusatznutzen in der Monotherapie (als freie Zusatzgabe zu Metformin), aber nicht in der Fixdosis-Kombinationstherapie.

Wesentliche Gründe sind, dass das IQWiG und der GBA die Datenlage zur Hypoglykämiesicherheit nicht überzeugt sowie die Sorge um möglicherweise negative Effekte auf den klinischen Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ im Falle von Saxagliptin und erhöhte Retinopathierate im Falle von Sitagliptin. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gilt eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (SU). Die Begründung für die zVT ist, dass die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) aus dem Jahr 1998 einen günstigen Effekt auf Spätkomplikationen inklusive Mikroangiopathie für SU belegt hätte.

Wir verweisen auf alle Stellungnahmen der DDG zu den einzelnen Bewertungsverfahren (Homepage der DDG) und im Folgenden wird zudem kurz auf einige Aspekte zur zVT, den „tragenden“ Gründen und den versorgungstechnischen Folgen eingegangen:

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Vorstand 2016/2017: Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Präsident), PD Dr. Erhard Siegel (Past Präsident), Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Vizepräsident), Prof. Dr. Ralf Lobmann, Prof. Dr. Andreas Neu (Schatzmeister), Dr. Hans-Martin Reuter, Prof. Dr. Michael Roden (Tagungspräsident 2019), Prof. Dr. Annette Schürmann, Prof. Dr. Jochen Seufert (Tagungspräsident 2018)

Geschäftsführer: Dr. Dietrich Garlichs

Vereinsregister: AG Berlin Charlottenburg VR 30808 B, Finanzamt: Berlin für Körperschaften I St.-Nr.: 27/640/59125

Die Bewertung der Datenlage neuer oraler Diabetesmedikamente im Vergleich zur zVT bzw SU umfasst bei einer „frühen“ Nutzenbewertung Studien im Zeitraum von 2-4 Jahren; dies gilt auch für die kardiovaskulären Endpunkt- bzw. Sicherheitsstudien. Was hat eigentlich UKPDS für die SU in diesem Zeitraum belegt? UKPDS (UKPDS 33, Lancet 1998; 352: 837-853) untersuchte nur 615 Patienten mit Glibenclamid und davon 298 in der Kombinationstherapie mit Metformin. In TECOS (Sitagliptin) und SAVOR (Saxagliptin) hingegen wurden 7332 bzw. 8280 Menschen mit Sitagliptin respektive Saxagliptin behandelt. Die Ausgangswerte des HbA1c lagen bei UKPDS im Mittel um 7,0%; in der Glibenclamid-Gruppe sogar nur bei 6,3%. Nach vorangegangenen Einschätzungen des IQWiG hatte dieses eine Therapieeinleitung oder –eskalation bei solchen HbA1c-Werten stets kritisiert und als unnötige Übertherapie angesehen. Nach IQWiG Argumentation hätte man dann bei den niedrigen HbA1c-Werten in UKPDS diese Studie nicht durchführen sollen und damit gäbe es keine Daten für Sulfonylharnstoffe! SAVOR wurde im Mittel 2,1 und TECOS 3,0 Jahre durchgeführt. In UKPDS ließ sich kein Effekt von SU innerhalb von drei Jahren erkennen, die Evidenz eines Effektes auf Spätkomplikationen begann erst nach mehr als sechs Jahren sichtbar zu werden, nachdem die Studie verlängert worden war. D.h. es gibt in dem AMNOG/IQWiG-Rahmen überhaupt keinen Beleg oder Evidenz für die zVT! Der einzige Beleg in dieser Zeit ist, dass SU mit einer Gewichtszunahme und erhöhten Hypoglykämien verbunden ist.

In Bezug auf das Thema Hypoglykämie wird regelhaft der biologische Wirkmechanismus der DPP-4-Hemmer vom IQWiG und vom G-BA ignoriert. Die Erhöhung der Insulinspiegel unter DPP-4-Hemmern wird auf zellulärer Ebene Glukose-abhängig reguliert. Die zellbiologischen und molekularen Mechanismen sind gut verstanden; daher führt auch auf Grund der Pharmakologie ein DPP-4-Hemmer nicht zu einer Unterzuckerung. Im Gegensatz dazu führt der zellbiologische Wirkmechanismus von SU zu Hypoglykämien. Insofern ist es verwunderlich, dass Ergebnisse, die dies bestätigen und sogar Hinweise dafür liefern, dass es Anhaltspunkte für eine verringerte Sterblichkeit (!) im Vergleich zu SU gibt (z.B. im Studienprogramm von Sitagliptin), ignoriert werden. Kriterien der Hypoglykämie oder entsprechende Datenanalysen werden vom IQWiG nicht angenommen bzw. berücksichtigt. Daten aber, die unsystematisch, nicht per Protokoll, nicht kontrolliert oder ohne Plausibilitäts-Sicherung erhoben wurden, wie z.B. für die Erfassung der Retinopathie (teils auch für die Herzinsuffizienz), wurden vom IQWiG in den Nutzenbewertungen direkt gewichtet. Bei mehr als 99% der Patienten gibt es überhaupt keinen Anhalt für mögliche Nebenwirkungen. Diesen wird nun möglicherweise dieses Therapiekonzept in Zukunft fälschlicherweise in Deutschland vorenthalten.

Beide Diabetesmedikamente befinden sich nun seit fast 10 Jahren auf dem Markt in Deutschland und haben sich hier in der Behandlung von ca. 1,5 Millionen Betroffenen seit Jahren bewährt. Daher haben diese Entscheidungen des G-BA zu den DPP-4-Hemmern aus unserer Sicht u.a. folgende mögliche medizinische und gesundheitspolitische Fehl-Entwicklungen zur Folge:

- Die pharmazeutischen Unternehmer (pU) werden zu Jahresbeginn in vertrauliche Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband gehen. Dem

Gesetz zur Folge ist bei fehlendem Zusatznutzen die Verhandlungsgrundlage das Preisniveau der zVT, d.h. Sulfonylharnstoffe, die im „Cent“-Bereich liegen. Der pU hat nach der ersten Verhandlungsrunde noch wenige Wochen Zeit, seine Substanzen vom deutschen Markt zurückzuziehen, ansonsten droht ihm am Ende der Verhandlungen eine Preisfestlegung im Rahmen eines Schiedsspruches. Ein kürzliches Beispiel hierfür ist die Marktrücknahme der Fixdosiskombination Empagliflozin plus Metformin, auch hier hatte der GBA einen Zusatznutzen nur für die Einzelverwendung von Empagliflozin entschieden.

- Die jeweiligen Entscheidungen gegen eine Fixdosiskombination neuer Diabetesmedikamente mit Metformin folgen einer rein formalen und wissenschaftlich fragwürdigen methodischen Einschätzung des IQWiG. Es gibt viele Analysen die zeigen, dass die Einnahmetreue (Adhärenz) und damit die klinische Effizienz von Medikamenten sehr von der einzunehmenden Zahl von Tabletten abhängen. Deswegen sind Fixdosis-Kombinationen für chronisch kranke Patienten, die häufig mehrere Substanzen einnehmen müssen, grundsätzlich eine begrüßenswerte und auch kostengünstige Entwicklung, die nun konterkariert wird.
- Die DPP-4-Hemmer sind zudem orale Antidiabetika, die für Patienten mit zusätzlich zum Diabetes vorliegender eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden können.
- Zudem führt die jetzige Entscheidung bei der Klasse der DPP-4-Hemmer potentiell zu einem Monopol der Substanz Sitagliptin und widerspricht damit dem auch politisch gewollten Wettbewerbsgedanken in der Gesundheitsversorgung.
- Bei möglichen und realistisch denkbaren Marktrücknahmen müssten Millionen von Patienten umgestellt werden!
- Die Entscheidung ist daher direkt Kosten steigernd, da medikamentöse Umstellungen nur ärztlich vorgenommen werden können. Bei komplexeren Therapien und Therapieformen, die potentiell zu Hypoglykämien führen können, sind zusätzlicher Schulungsbedarf und auch häufigere Stoffwechselfbstkontrolle der Patienten von Nöten. Zudem wäre in der Umstellungsphase auch die Verkehrstüchtigkeit der Patienten u.U. eingeschränkt.
- Mittel- und langfristig wird diese Entscheidung potentiell die Gesundheitskosten bei der Diabetestherapie daher nicht kontrollieren, sondern eskalieren, da u.a. auch teure Injektionstherapien zur Blutzuckerkontrolle zunehmen werden.

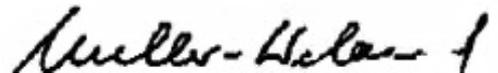
Bisher haben nur 4 von 18 neuen Diabetes-Präparaten einen Zusatznutzen vom GBA erhalten. Dies liegt nicht daran, dass diese neuen Substanzen sogenannte Schein-Innovationen sind, sondern an der inkonsistenten und nicht Interessen-freien Auswahl von Beurteilungskriterien des IQWiG. Hinzu kommt als Grund für diese Fehlentwicklungen im AMNOG-Verfahren bei der Diabetestherapie die Tatsache, dass die Entscheider sich über den von der DDG definierten „medizinischen Standard“ nach SGB V hinwegsetzen. Die DDG und die AWMF halten an der klinisch-wissenschaftlich legitimierten Forderung nach strukturierter Einbindung der wissenschaftlichen Fachgesellschaften insbesondere bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), der Fragestellungen und damit auch Sub-Populationen fest.

Zu guter Letzt handeln wir täglich bei der Betreuung und Versorgung von Patienten als Ärzte. Biometrische Analysen allein können nur einen Evidenzrahmen definieren, aber keine bürokratische Entscheidung ersetzt die medizinische und haftungsrechtliche Verantwortung des Arztseins.

Die DDG hofft auf den Patienten-zentrierten und medizinischen Sachverstand der politischen und versorgungstechnischen Verantwortlichen und fordert von allen Beteiligten in den nun folgenden und laufenden Verhandlungen zwischen pU und GKV-Spitzenverband nach Lösungswegen zu suchen, die die Versorgung unserer Millionen von Patienten nach medizinischem Standard weiterhin in diesem Land ermöglichen. Zudem sollten in Zukunft Entscheidungen des GBA konsistent sein, medizinische Plausibilität nicht missen lassen und im Sinne des AMNOG, der Solidargemeinschaft, des Gemeinwohls und der Patienten getroffen werden. Wahrscheinlich braucht das Verfahren hierzu Patienten-zentrierte Differenzierungen. Für diesen Dialog steht die DDG immer zur Verfügung.



Prof. Dr. Baptist Gallwitz
Präsident



Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland
Vize-Präsident