

Stellungnahme der DDG zu der Dossierbewertung (A18-31, Version 1.0, Stand 10.08.2018) des IQWiG zur Nutzenbewertung der Fixkombination von Ertugliflozin/Sitagliptin für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 35a SGB V

Berlin, den 30.08.2018

Diese Fixkombination ist für Deutschland die erstmalige Kombination von zwei effektiven und sicheren Blutzucker-senkenden Therapieprinzipien, i. a. SGLT-2-Hemmung durch Ertugliflozin und DPP-4-Hemmung durch Sitagliptin.

Klinischer Hintergrund

Sitagliptin ist in Deutschland das nach Metformin am meisten verordnete orale Antidiabetikum.

Beide Therapieprinzipien (Sitagliptin und Ertugliflozin) sind Hypoglykämie-sicher und nicht mit einer Gewichtszunahme verbunden, so dass hier neben der Blutzuckersenkung zwei wichtige Therapieziele der „Praxisempfehlungen“ der DDG umgesetzt werden.

International setzt sich ein Therapie-Algorithmus durch, der u. a. eine Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mit Insulin „so spät wie möglich“ impliziert. Die Gründe liegen zum einen in der Komplexität der Therapie (spezielle Schulungen, Selbstkontrollen, Dosisanpassungen) und zum anderen beim Hypoglykämie-Risiko unter einer Insulintherapie. Eine frühe Insulintherapie hat außerdem in einer kardiovaskulären Sicherheitsstudie keinen Vorteil für die insulinbehandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit oralen Antidiabetika gezeigt [1]. Nicht selten kommt es auch bei einer zu frühen und intensiven Insulintherapie zu einer unerwünschten Gewichtszunahme. Hypoglykämien sind in verschiedenen Studien auch bei Insulintherapie mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Komplikationen und Sterblichkeit assoziiert [2,3].

Auf Grund neuer effektiver Therapiealternativen mit sicherem Wirkprinzip findet in den internationalen Empfehlungen zur medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes ein klinisches Umdenken statt, d. h. in der klinischen Praxis wird vor Beginn einer Insulintherapie eine orale Blutzucker-senkende Therapie bis hin zur Triple-Therapie empfohlen. In diesem Sinne ist eine Fixkombination begrüßenswert, die erstmalig zwei neue Wirkprinzipien (DPP-4-Hemmung und SGLT2-Hemmung), die sich in der klinischen Praxis bewährt haben, kombiniert.

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Vorstand 2018/2019:

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Präsident), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Past Präsident), Prof. Dr. Monika Kellerer (Vizepräsidentin), Dr. Matthias Kaltheuner, Prof. Dr. Dr. Hendrik Lehnert (Kongress Präsident 2020), Prof. Dr. Ralf Lobmann, Prof. Dr. Andreas Neu (Schatzmeister), Dr. Hans-Martin Reuter, Prof. Dr. Michael Roden (Kongress Präsident 2019)

Geschäftsführerin: Barbara Bitzer

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

Die Aufgabenstellung für das IQWiG war:

"...die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin (Ertugliflozin/Sitagliptin) zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patientinnen und Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Ertugliflozin/Sitagliptin enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann." [Seite 5]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist im Wesentlichen Humaninsulin mit Metformin und Humaninsulin allein. Der Vorschlag des pU zur Kombination von Humaninsulin mit Metformin und Sitagliptin wird seitens des IQWiG abgelehnt.

Das IQWiG kommt nach einer angemessenen und umfangreichen Daten- und Studienrecherche zu folgendem Ergebnis [Seite 6]:

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hierzu nimmt die DDG wie folgt kommentierend Stellung:

Es ist richtig, dass keine Studien zur o. a. Vergleichstherapie vorgelegt werden. Studien mit Humaninsulin werden in aller Regel nicht mehr durchgeführt, da dies nicht der Versorgungsrealität entspricht. Insulin-Analoga sind der medizinische Standard, vor allem beim Einsatz von Basalinsulinen.

Eine Kombinationsbehandlung von oralen Antidiabetika mit Basalinsulin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wird regelhaft so durchgeführt, dass zu einer bestehenden oralen Therapie das basal wirkende Insulin hinzugefügt wird, d. h. die orale Kombination von Metformin mit einem DPP-4-Hemmer, in aller Regel eine Fixkombination, wird beibehalten. Daher hält die DDG den Vorschlag des pU zur Vergleichstherapie im Rahmen der Vertis-2-Studie für klinisch relevant und nachvollziehbar. Hier würde man bei einer Kombinationsbehandlung von Metformin mit Sitagliptin nicht Insulin hinzugeben, sondern zunächst, wie oben dargelegt, eine orale Dreifach-Kombination wählen.

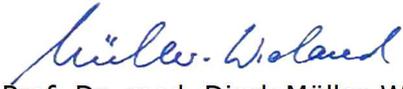
Grundsätzlich ist die DDG der Auffassung, wie bereits regelhaft auch im Rahmen anderer Dossierbewertungen dargelegt, dass unabhängig von einer existierenden Studienlage ein Vorteil für den Patienten gesehen wird, wenn eine auch aus Patientensicht gefährliche Hypoglykämie-assoziierte Therapie vermieden werden kann. Die Wirkprinzipien beider Substanzen der neuen Fixkombination sind Hypoglykämie-sicher!

Zusammenfassung:

Das IQWiG stellt zu Recht fest, dass ein direkter Vergleich mit einer o. g. zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlt und kommt daher aus formalen Gründen zu dem Schluss, dass kein Zusatznutzen vorliegt.

Dies widerspricht allerdings dem klinischen Bedarf und einer klinischen Situation mit potenziellem Zusatznutzen, der sich in dem Verfahren in der Form nicht darstellt und nicht abgebildet werden kann. Die DDG würde es allerdings begrüßen, wenn dies im adäquaten klinischen Kontext abschließend diskutiert und bewertet wird. Dies sollte auch Probleme mit Sprachbarrieren und Migrationshintergrund oder aus anderen Gründen schwer erreichbare

Therapiekompetenz und Therapieautonomie (z. B. geriatrische Patienten) bei einer Insulintherapie im Vergleich zur Option einer oralen Medikation berücksichtigen; jede Insulintherapie ist aufwendig, kompliziert und birgt inhärent ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien. Sie sollte bei Typ-2-Diabetes nur durchgeführt werden, wenn das individuelle Therapieziel durch andere Maßnahmen nicht erreicht werden kann.



Prof. Dr. med. Dierk Müller-Wieland
Präsident der DDG



Past-Präsident der DDG

Literatur:

1. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858
2. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8;360(2):129-39. doi: 10.1056/NEJMoa080843
3. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Ocampo Francisco AM, Barner Lekdorf J, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia.* 2018 Jan;61(1):48-57. doi: 10.1007/s00125-017-4423-z