

Berlin, 12.06.2018

Stellungnahme der DDG zum IQWiG Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid (A18-16) gemäß § 35a SGB V

Das IQWiG kommt in seinen erneuten Nutzenbewertungen der Fixdosiskombination Insulin glargin / Lixisenatid zu dem Ergebnis, dass es für diese Fixdosiskombination bei Typ 2 Diabetes in der Indikation Therapieversagen bei dualer oraler Therapie mit Metformin und einem anderen oralen Antidiabetikum sowie für die Indikation Therapieversagen einer Therapie Metformin in Kombination mit Insulin keinen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt. Das IQWiG weist in der Gesamtschau der Daten darüber hinaus auf einen geringeren Nutzen von Insulin glargin/Lixisenatid beim Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen hin (1).

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt die Einschätzung des IQWiG nicht in allen Punkten.

Die für Beurteilung der Indikation Therapieversagen bei dualer oraler Therapie mit Metformin und einem anderen oralen Antidiabetikum herangezogene Studie "LixiLan-O" (2) ist sicher eine geeignete Vergleichsstudie. Die DDG teilt hier die Einschätzung des IQWiG, dass das Titrationsziel für die Nüchternplasmaglukose nicht übereinstimmend mit dem entsprechenden Ziel in der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Behandlung des Typ 2 Diabetes gewählt wurde und vom Zielkorridor her niedriger gewählt war. Auch der Kritik des IQWiG an der fehlenden Eignung der Studie "Get Goal-Duo 2" (3) zur Beurteilung der Indikation bei Therapieversagen einer Therapie Metformin in Kombination mit Insulin kann die DDG folgen.

Die DDG weist jedoch auf die zusätzlichen folgenden Punkte hin, die aus ihrer Sicht für die Nutzenbewertung wichtig sind, auch wenn sie nicht alle im Rahmen des derzeitigen Methodenpapiers des IQWiG abgedeckt sind:

1. Die Studie "LixiLan-L" (4) wird weder vom Hersteller noch vom IQWiG in die Bewertung einbezogen, da in dieser Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Humaninsulin nicht umgesetzt ist. Dies mag zwar bezüglich der Beurteilung gegenüber der ZVT richtig sein, ein komplettes Ausblenden der Studie führt jedoch dazu, dass Studiendaten, die absolut und ohne ZVT

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Vorstand 2017/2018:

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Präsident), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Past Präsident), Prof. Dr. Monika Kellerer (Vizepräsidentin), Dr. Matthias Kaltheuner, 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)

Geschäftsführerin: Barbara Bitzer

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

betrachtet werden können, unberücksichtigt bleiben. In der frühen Nutzenbewertung sollte es darum gehen, eine möglichst umfassende Datenlage beurteilen zu können.

2. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind eine bekannte Nebenwirkung der Klasse der GLP-1 Rezeptoragonisten. Diese Nebenwirkungen sind bei der Fixkombination Fixdosis-kombination Insulin glargin / Lixisenatid nicht häufiger, als bei der Behandlung mit Lixisenatid (4) oder mit anderen GLP-1 Rezeptoragonisten. Das IQWiG hat in anderen Nutzenbewertungen von GLP-1 Rezeptoragonisten (Albiglutid, Dulaglutid)(5,6) bei vergleichbar häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen diese weniger herausgestellt als in der jetzigen Nutzenbewertung und in bestimmten Indikationen bei Albiglutid und Dulaglutid einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen. Daher folgt die DDG in diesem Punkt der Einschätzung der gastrointestinalen Nebenwirkungen dem IQWiG nicht, welches sogar einen "Schaden" attestiert.
3. Das Positionspapier der Amerikanischen- und der Europäischen Diabetesgesellschaft (ADA und EASD) (7) sowie die jährlich aktualisierten Diagnostik- und Behandlungsempfehlungen der ADA (8) haben generell die Kombination von Basalinsulin und GLP-1 Rezeptoragonisten im Therapiealgorithmus für den Typ 2 Diabetes gestärkt und vor allem mit den zusätzlichen Effekten Blutdrucksenkung, Körpergewichtsverlauf, weniger Hypoglykämien und einfacherer Handhabung der Therapie (9).
4. Die DDG verweist im Zusammenhang mit dieser Stellungnahme auch auf die Stellungnahmen zur Nutzenbewertung von Insulin degludec / Liraglutid (10).
5. Die DDG weist auf eine 2017 erschienene Metaanalyse hin, die für den HbA1c als primären Endpunkt günstige Daten für die Kombination von Insulin und GLP-1 Rezeptoragonisten inklusive von diesbezüglichen Fixkombinationen gezeigt hat (11).

Gerade für ältere, schwer schulbare Patienten mit entgleistem Typ-2-Diabetes, die Probleme mit der Zahl von Injektionen oder der Injektionstechnik selbst haben, sind einfach zu handhabende Therapieschemata essentiell für Compliance und Effizienz der Behandlung. Diese Patienten könnten von einer Fixdosiskombination aus Basalinsulin und GLP-1 Rezeptoragonist profitieren. Leider liegen zu dieser Patientenpopulation wenig Studiendaten vor.

Literatur / Quellen:

1. IQWiG: [A18-16] Insulin glargin/Lixisenatid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.iqwig.de/download/A18-16_Insulin-glargin-Lixisenatid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf
2. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti PM, Serusclat P, Cheng X, Zhou T, Niemoeller E, Souhami E, Davies M, on behalf of the LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 2026–2035 / doi: 10.2337/dc16-0917
3. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, Roy-Duval C, Souhami E, Wardecki M, Ye J, Perfetti R, Heller S, on behalf of the GetGoal Duo-2 Trial Investigators. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: Testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 1318–1328 / doi: 10.2337/dc16-0014
4. Aroda VA, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez D, Takami A, Guo H, Niemoeller E, Souhami E, Bergenstal RM, on behalf of the LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 1972–1980 / doi: 10.2337/dc16-1495
5. IQWiG: [A14-36] Albiglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2014/a14-36-albiglutid-nutzenbewertung-gemaess-35a-rgb-v-dossierbewertung.6420.html>
6. IQWiG: [A15-07] Dulaglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.iqwig.de/download/A15-07_Dulaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429-442 / doi: 10.1007/s00125-014-3460-0
8. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Supplement 1): S73-S85 / <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>
9. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, de Vries D, Hoogwerf BJ, MacConell L, Wolffenbuttel BH; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2763-2773 / doi: 10.2337/dc14-0876.

10. DDG: Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A15-15) vom 30.07.2015 zur Nutzenbewertung der Fixkombination Insulin degludec/Liraglutide im Auftrag des G-BA gemäß §35a SGB V.
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2015/Xultophy_Stellungnahme.pdf
11. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017; 40: 614-624 / doi: 10.2337/dc16-1957