



Deutsche Diabetes Gesellschaft

**DOG**

Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft

Gesellschaft  
für Augenheilkunde

**Geschäftsstelle**

DOG Deutsche Ophthalmo-  
logische Gesellschaft e.V.  
Platenstraße 1  
80336 München  
Telefon: +49 89 5505768-0  
Telefax: +49 89 550576811  
geschaeftsstelle@dog.org  
www.dog.org

Albrechtstraße 9  
10117 Berlin  
Tel 030 / 3 11 69 37-0  
Fax 030 / 3 11 69 37-20  
E-Mail: info@ddg.info  
www.ddg.info

Berlin, den 22.01.2019

**Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) zu der Dossierbewertung A18-65 (Version 1.0, Stand 19.12.2018) des IQWiG zur Nutzenbewertung von Sitagliptin für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 35a SGB V**

Hintergrund für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin [1] war die zeitliche Befristung des G-BA Beschlusses zur vorangegangenen Nutzenbewertung A16-44 [2]. Dieser Beschluss war befristet worden, weil „aussagekräftige Daten zur Bewertung der diabetischen Folgekomplikationen wie zu Retinopathien, aber auch zu Hypoglykämien und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien durch Sitagliptin fehlen“. Eine erste Nutzenbewertung von Sitagliptin war 2013 erfolgt (A13-02) [3], der damalige Befristungsgrund war die damals noch nicht beendete kardiovaskuläre Sicherheitsstudie TECOS [4]. Im Rahmen der erwähnten früheren Nutzenbewertungen von Sitagliptin hatte die DDG bereits Stellungnahmen abgegeben, auf die als Grundlage auch verwiesen wird [5,6].

**Klinischer Hintergrund**

Sitagliptin ist in Deutschland das nach Metformin am meisten verordnete orale Antidiabetikum. Es handelt sich um einen Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitor (DPP-4i). DPP-4i 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 in den letzten Jahren zunehmend ein Therapie-Algorithmus durch, der bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mit nicht ausreichendem Ansprechen auf Metformin auf die insulinotrope zusätzliche Medikation mit Sulfonylharnstoffen vorwiegend aufgrund des intrinsischen Hypoglykämierisikos dieser Substanzklasse sowie der unklaren kardiovaskulären Datenlage und der Gewichtszunahme verzichtet [7]. Der DPP-4i löst hier mehr und mehr die Sulfonylharnstoffe ab und ist in Deutschland das nach Metformin meist verordnete zweite orale Antidiabetikum. Ein weiterer Vorteil ist die Einsatzmöglichkeit

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

der DPP-4i bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion, die bei Sulfonylharnstoffen nicht gegeben ist sowie die Dosierung in Standarddosierungen, die keiner Titration bedürfen. Aus diesem Grund hat sich auch die Verwendung einer Fixdosiskombination aus Metformin und Sitagliptin etabliert, die für den Patienten die Zahl der täglich einzunehmenden Tabletten reduziert. Auch der in der Vergangenheit besonders in Deutschland häufig praktizierte frühe Einsatz von Basalinsulin gleich nach Metforminversagen wird zunehmend verlassen. Hier findet ein Paradigmenwechsel statt, der – wie in den „Standards of Medical Care in Diabetes“ der Amerikanischen Diabetesgesellschaft ADA und dem gemeinsamen Positionspapier der ADA und der Europäischen Diabetesgesellschaft EASD Insulin „so spät wie möglich“ empfiehlt [8,9]. Die Gründe liegen zum einen in der Komplexität der Insulintherapie (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 [10]. 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 [11,12].

### **Die Aufgabenstellung für das IQWiG war [1]:**

Es sollte eine Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erfolgen, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken kann.

Als zVT wurden Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Glimepirid – Fragestellung B1 bzw. Glipizid - Fragestellung B2) gewählt. Die zVT entspricht der der vorausgegangenen Nutzenbewertungen.

### **Das IQWiG kommt nach einer umfangreichen Daten- und Studienrecherche zu folgendem Ergebnis [1]:**

Für die Fragestellung B1: „In der Gesamtschau verbleibt wie bereits in der vorhergehenden Bewertung zu Sitagliptin ein positiver Effekt für nicht schwere Hypoglykämien.

Bezüglich der Mortalität sowie diabetischer Folgekomplikationen hat der pU keine relevanten neuen Daten vorgelegt. Wie bereits in der Dossierbewertung zu A16-44 angemerkt zeigt sich für diese Endpunkte in der Studie HARMONY 3 weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin. Allerdings war die Studie HARMONY 3, wie auch die Studie P803, nicht darauf ausgelegt, diese Endpunkte zu untersuchen. Somit liegen zu diesen Endpunkten wie bereits in der Erst- und der Zweitbewertung weiterhin keine ausreichenden Daten vor.

Insgesamt ändert sich das Ergebnis der vorhergehenden Bewertung daher nicht: Für Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin gibt es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal beträchtlichen Zusatznutzen.“ [1,2,13,14].

Für die Fragestellung B2: „Zusammenfassend verbleiben auf Endpunktebene in der Gesamtschau nur positive Effekte (Gesamtmortalität, nicht schwere Hypoglykämien sowie schwere Hypoglykämien).

Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen hat der pU keine relevanten neuen Daten vorgelegt. Wie bereits in der Dossierbewertung zu A13-02 angemerkt zeigt sich für diese Endpunkte weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin plus

Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Allerdings war die Studie P024 nicht darauf ausgelegt, diese Endpunkte zu untersuchen. Somit liegen zu diesen Endpunkten wie bereits in der Erst- und der Zweitbewertung weiterhin keine ausreichenden Daten vor [1-3,15]. Aufgrund der zielwertgerichteten Therapie auf einen einheitlichen Zielwert im normnahen Bereich beschränken sich die Aussagen auf Patientinnen und Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Insgesamt ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid in der Kombination mit Metformin. Dieser Zusatznutzen ist jeweils auf Patientinnen und Patienten beschränkt, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Für Patientinnen und Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin.“ [1].

### **Hierzu nehmen die DDG und die DOG wie folgt kommentierend Stellung:**

Das IQWiG kommt in der nunmehr dritten Nutzenbewertung von Sitagliptin sehr konsistent zu einer positiven Bewertung von Sitagliptin als zusätzliche Therapie zu Metformin im Vergleich zur zVT. Gegenüber Glimepirid und Glibenclamid ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren – höchstens beträchtlichen – Zusatznutzen. Bei der Subgruppe der Patienten mit dem Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung mit der zVT Glipizid findet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Somit ist diese Nutzenbewertung positiver als der letzte Beschluss des G-BA zum Dossier A16-44. Die DDG begrüßt die Einschätzung des IQWiG in seiner neuen Nutzenbewertung sehr und nimmt auch zustimmend zur Kenntnis, dass bei der neuen Analyse der vom Hersteller vorgelegten Daten durch das IQWiG der Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Glipizid für den Endpunkt Gesamtmortalität nun nicht mehr auf die Subgruppe der Männer beschränkt ist. Auch der Bewertung der Hypoglykämieereignisse in den Studien P083, HARMONY und TECOS kann die DDG dem IQWiG folgen, genauso wie der Einschätzung der Hospitalisierungen bei Hyperglykämien in der TECOS Studie [4,13,14]. Für die TECOS-Studie sei ergänzend erwähnt, dass hier im Sitagliptinarm die Notwendigkeit von Therapieeskalationen der Diabetestherapie im zeitlichen Verlauf weniger schnell notwendig waren als im Studienarm mit Standardtherapie [4] und die Hypoglykämien wurden auch nur beobachtet, wenn in der Kombination Sulfonylharnstoffe oder Insulin gegeben wurden.

Bezüglich der Retinopathie-Ereignisse sieht das IQWiG in der TECOS-Studie einen Nachteil für diesen Endpunkt, den es jedoch in der Gesamtbewertung nicht als Schaden einordnet. Die jetzt vom Hersteller vorgelegten zusätzlichen Daten zu ophthalmologischen Endpunkten aus der Studie P083 und der HARMONY Studie sowie aus Metaanalysen des Herstellers hat das IQWiG aufgrund formaler Gründe in der Bewertung nicht berücksichtigt. Die DDG schätzt die Datenlage der Metaanalyse und vor allem auch der HARMONY-Studie, bei der alle Patienten zu Beginn der Studie auch eine Fundoskopie erhalten hatten so ein, dass hier kein Schadenspotential durch Sitagliptin ableitbar ist. Die Beobachtungsdauer in den Metaanalysen ist so lang, dass ein potentieller Nachteil von Sitagliptin sich in der Anwendungsdauer gezeigt haben müsste. Das relative Risiko betrug hier 1,01 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,56 bis 1,84. Im Übrigen kam auch die Europäische Sicherheitskommission im Mai 2018 zu einer vergleichbaren Einschätzung, dass es kein signifikantes ungünstiges Sicherheitssignal für Sitagliptin bezüglich Retinopathie-Endpunkten gezeigt hat.

Aus Sicht der ophthalmologischen Fachgesellschaften muss festgestellt werden, dass zur präzisen Erfassung eines potentiellen Schadens in Form einer Retinopathie oder Retinopathie-Progression eine systematische Untersuchung der Netzhaut erfolgen sollte. Die Erfassung einer eventuellen Retinopathie allein als adverse event (AE) bedingt ein gewisses Risiko

des Under-Reporting für die Behandlungsgruppe und die ZVT-Gruppe, das z.B. durch Probleme in der interdisziplinären Kommunikation bedingt sein kann. Unabhängig von den anderen Charakteristika (Fallzahl, Populationen) ist eine strukturierte Untersuchung der Netzhaut zu Beginn und in regelmäßigen Jahres-Abständen (wie es die NVL vorsieht) in der HARMONY-Studie - im Gegensatz zur TECOS-Studie - erfolgt. Das IQWIG kritisiert in der Stellungnahme die „Erhebung der Sehschärfe in der Studie [...] über die sogenannte Snellen-Methode“. Fälschlicherweise wird behauptet, dass „die Methode nach Snellen [...] nicht standardisiert“ sei. Es muss richtig gestellt werden, dass der Begriff erst einmal nur die verwendeten Sehzeichen beschreibt. Für die verschiedenen Optotypen (Snellen, Sloan, E-Haken nach Tumbling, Lea-Zahlen, Lea-Symbole, Landolt-Ringe und ETDRS-Buchstaben) sind gewisse Unterschiede zu berücksichtigen [16]. Daten aus Studien, in denen unterschiedliche Sehzeichen verwendet wurden, sollten und können zwar nicht miteinander verglichen werden; unklar bleibt jedoch, auf welcher Basis die grundsätzliche Eignung einer Sehschärfebestimmung als Patienten-relevanter Endpunkt abgesprochen werden sollte, wenn beide Behandlungsgruppen in identischer Weise untersucht wurden. Nach unserer Einschätzung wurde ein standardisierter Test, in Anlehnung an den verbreiteten Alltagsstandard verwendet.

Die Verwendung der ETDRS-Tafel ist nach der DIN EN ISO 8596 für die gutachterliche Untersuchung nicht erlaubt, obwohl die Aussagekraft bei Verwendung innerhalb kontrollierter Studien außer Frage steht. Für den allgemeinen Sehtest gemäß DIN 58220, Teil 5 können Sehschärfeprüfungen, die beispielsweise den Arbeitsplatzbezogenen Untersuchungen (G25, G37) in Deutschland zugrunde liegen, mit Snellen-Tafeln erfolgen, die in Deutschland weit verbreitet sind. Was die Operationalisierung betrifft, stellen der Abstand der Tafel, die Umfeldbeleuchtung, die Verblindung der Untersucher und der Refraktionsabgleich mögliche Einflussparameter dar. In der klinischen Verwendung wird bei der Snellen-Tafel ein Erreichen von 66.67% als Abbruchkriterium (Überschreiten der Ratewahrscheinlichkeit) genutzt. Unabhängig von Unterschieden in Abstand und Buchstabengröße ist vor allem die fehlende Hintergrundbeleuchtung ein wichtiger Unterschied der ETDRS charts zu den Optotypen nach Snellen. Die Charakteristika bedingen eine schlechtere Sehschärfe in den unteren Visusstufen. Die geringere Trennschärfe sollte sich aber in beiden Behandlungsarmen der HARMONY3-Studie in gleicher Weise auswirken. Somit deuten diese Daten auf der Ebene eines relevanten Endpunkts nicht auf einen Schaden hin.

### Zusammenfassung:

Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung einen Zusatznutzen von Sitagliptin als zusätzliche Zweitlinientherapie gegenüber der zVT Sulfonylharnstoff. Bezüglich der Retinopathiedaten wird kein Schadenspotential in der zusammenfassenden Bewertung konstatiert. Die DDG und die ophthalmologischen Gesellschaften folgen im Wesentlichen der Nutzenbewertung des IQWiG und sehen im DPP-4i Sitagliptin eine für die Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes und Therapieversagen bei Metformin-Monotherapie wichtige Rolle für diese Substanz. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, bei denen andere neue, auch nicht zu Hypoglykämien führenden Antidiabetika aufgrund der Verträglichkeit und Nebenwirkungen nur bedingt einsetzbar sind. Dies gilt insbesondere für die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Bezüglich Retinopathie und Visus-bezogenen Endpunkten weisen die jetzt berichteten unpublizierten Daten eine heterogene Qualität auf, geben aber keinen Hinweis auf ein klinisch relevantes Schadenspotential.

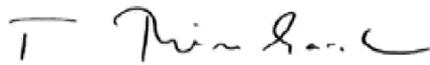
Die Fachgesellschaften würden es ausdrücklich begrüßen, wenn der Zusatznutzen und der wichtige Stellenwert der DPP-4i und damit von Sitagliptin vom G-BA ebenfalls gesehen wird.



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



Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz  
Past-Präsident der DDG



Prof. Dr. med. Thomas Reinhard  
Generalsekretär der DOG



Prof. Dr. med. Bernd Bertram  
Vorsitzender des BVA



Prof. Dr. med. Daniel Pauleikhoff  
Präsident der Retinologischen Gesellschaft

## Literatur:

1. [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de): A18-65\_Sitagliptin\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\_V1-0.pdf (Zugriff 22.01.19)
2. [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de): A16-44\_Sitagliptin\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (Zugriff 22.01.19)
3. [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de): A13-02\_Sitagliptin\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (Zugriff 22.01.19)
4. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352
5. [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2016/DDG\\_Stellungnahme\\_DPP4-DDG\\_161021.docx.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2016/DDG_Stellungnahme_DPP4-DDG_161021.docx.pdf): Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur erneuten Nutzenbewertung (veröffentlicht am 4. Oktober 2016) gemäß 35a SGB V der blutzuckersenkenden oralen Medikamente Saxagliptin, Saxagliptin/Metformin, Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin durch das IQWiG (Zugriff 22.01.19)
6. [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_Bestandmarkt\\_DPP4\\_website.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_Bestandmarkt_DPP4_website.pdf): Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zu den IQWiG Berichten zur Nutzenbewertung der DPP-4 Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin sowie die Fixdosiskombinationen mit Metformin. (Zugriff 22.01.19)
7. Matthew J. O'Brien, MD, MSc; Susan L. Karam, MD; Amisha Wallia, MD, MS; Raymond H. Kang, MA; Andrew J. Cooper, MSc; Nicola Lancki, MPH; Margaret R. Moran, MPH; David T. Liss, PhD; Theodore A. Prospect, FSA, MAAA; Ronald T. Ackermann, MD, MPH. Association of Second-line Antidiabetic Medications With Cardiovascular Events Among Insured Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Network Open*. 2018;1(8):e186125. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.6125 (Zugriff 22.01.19)
8. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42(Supplement 1): S90-S102. <https://doi.org/10.2337/dc19-S009> (Zugriff 22.01.19)
9. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701
10. 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
11. 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

12. 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
13. Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2141-2148
14. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(2): 160-168
15. Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(8): 1281-1287
16. Wesemann W, Schiefer U, Bach M. New DIN norms for determination of visual acuity. *Ophthalmologie*. 2010; 107(9):821-6