

**Positionspapier
der Deutschen Gesellschaft
für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
– Arbeitsgruppe Diabetes –**

Die Arbeitsgruppe Diabetes der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) nimmt zur Nutzenbewertung von Sitagliptin durch das IQWiG wie folgt Stellung:

Zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Sinnhaftigkeit der Festlegung der Kombination aus Metformin mit Sulfonylharnstoffen als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA ist zu hinterfragen – es gibt Hinweise auf das Schadpotenzial solcher Kombinationen (1) (2).

Der in den vorliegenden Studien vorgenommene Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid ist nach Auffassung der DEGAM inakzeptabel – für Glipizid existieren keinerlei Endpunktstudien, und die Substanz ist in Deutschland nicht auf dem Markt.

Für eine als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Insulin gibt es ebenfalls keinen Nutzenbeleg.

Zusammenfassend kritisiert die DEGAM die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht zweckdienlich.

Zur Methodik der Studiauswahl

Das IQWiG beschränkt sich in der Bewertung klinischer Studien auf randomisierte, kontrollierte Studien. Der Einbezug solcher Studien ist sinnvoll, um den Vorteil einer therapeutischen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen. Die Beschränkung auf RCTs ist aber nicht sinnvoll, wenn es um das Erkennen zwar seltener, aber schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch eine zu untersuchende Therapie geht. Der angemessene Studientyp hierfür sind sowohl experimentelle als auch Registerstudien. Zu den DPP4-Hemmern liegen solche Studien hinsichtlich des erheblich erhöhten Risikos für Pankreatitis und Pankreas-Tumore vor (3)(4)(5).

Zu Baseline-Daten, HbA1c-Zielwerten und Einschlusskriterien in den von den Pharmazeutischen Unternehmen zur Nutzenbewertung vorgelegten Studien

Das IQWiG formuliert für Fragestellungen B1 und B2 folgende Aussagen auf Grund der beiden Studien P803 (6) und P024 (7) und (8).

In diesen Studien wurde eine Kombination von Metformin mit Sitagliptin mit der Kombination von Metformin mit Glipizid verglichen.

Aus Sicht der DEGAM können – anders als vom IQWiG bewertet – diese Studien keinen Zusatznutzen nachweisen. Das IQWiG grenzt zwar den insbesondere bei Männern erkannten Nutzen auf Personen ein, bei denen eine normnahe Senkung der Blutglukose angestrebt wird. Für eine solche normnahe Senkung der Blutglukose selbst findet aber der entsprechende Report des IQWiG selbst (9) keine ausreichende Evidenz – und im Gegenteil ein erhebliches Schadpotenzial. Es fällt auf, dass bei den der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien P803 und P024 das HbA1c zu Beginn der Studie mit 7,5 bzw. 7,7% in einem Bereich lag, der nach großen Registerdaten (10) wie auch nach den aktuellen Empfehlungen der NVL Diabetes (11) [Empfehlung, das HbA1c nur mit Substanzen unter 7% zu senken, die weder Hypoglykämien auslösen noch zu Pankreatitis führen] weder den Einsatz eines Sulfonylharnstoffes noch den eines DPP4-Hemmers erlaubt hätte. In P803 hatten bereits bei Baseline 22% der Patienten ein HbA1c von <7,0%, in P024 lagen 2/3 der Probanden bei Studieneinschluss mit ihrem HbA1c <8,0%. Es ist bekannt, dass der Einsatz von Sulfonylharnstoffen zu Hypoglykämien führen kann. Diese Behandlung bei HbA1c-Werten von <7,0% überhaupt zu beginnen, ist eigentlich unethisch – möglicherweise wurde ein solch enger Rahmen überhaupt gewählt, um einen Schaden in der Kontrollgruppe darstellen zu können. In der UKPDS 33 (12) gab es bereits bei einer Senkung des HbA1c mit Hilfe von SH-Stoffen von 7,9 auf 7,0% eine deutliche Häufung schwerer Hypoglykämien.

Im Jahr 2013 geltende und somit für die Begutachtung der Studien P803 und P024 durch das IQWiG eigentlich zu beachtende Empfehlungen für HbA1c-Zielwerte wurden missachtet:

- Die Studie P803 formulierte das Therapieziel: hoher Anteil der Patienten, die ein HbA1c unter 6,5% erreichen.
- In der Studie P024 wurde ein (in der NVL Diabetes empfohlenes!) HbA1c von 6,5-7,5% ebenso als inadäquates Therapieziel wie das bis 10% bezeichnet. Also wurde hier ebenfalls ein HbA1c unter 6,5% angestrebt.

Dem entsprechend ist der vom IQWiG für Männer mit Typ-2-Diabetes mit dem Ziel einer normnahen Senkung der Blutglukose konstatierte, vermeintliche Vorteil von Sitagliptin zu hinterfragen. Eine Übertragbarkeit auf ein Kollektiv von Patienten mit einer tatsächlich nachzuvollziehenden Indikation zur antihyperglykämischen Therapie ist nicht nachgewiesen und zum momentanen Zeitpunkt spekulativ.

Eine Verblindung fand nicht statt – es wurde in beiden Studien nur Glipizid in der Dosis titriert, Sitagliptin jedoch nicht. Die Titration der Glipizid-Dosis bei mit Schnelltest gemessener Nüchternblutglukose in PO24 ist überhaupt nicht nachzuvollziehen. Ebenfalls nicht nachzuvollziehen ist die Schlussfolgerung des IQWiG, die unterschiedlichen Therapiestrategien in PO24 hätten sich nicht wesentlich ausgewirkt.

Begründung:

1. Es gibt keinerlei Evidenz dafür, dass die Senkung einer Nüchternblutglukose von >110 mg/dl nützt. Im Gegenteil ist der Schaden gut belegt – siehe UKPDS 33 (12).
2. Point-of-care-Tests der Blutglukose sind nicht valide genug, um danach eine eingreifende, potenziell schädliche Therapie auszurichten. Es ist nicht nachzuvollziehen, mit welchen Begründungen eine Ethikkommission diesen Studien-Designs zugestimmt hat.

Die Arbeitsgruppe Diabetes der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) kritisiert an der Nutzenbewertung von Sitagliptin durch das IQWiG:

1. Es wurde nicht eine tatsächlich zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.
2. Es wurde nicht berücksichtigt, dass mit der Vergleichssubstanz Glipizid ein Medikament ohne nachgewiesenen Nutzen aus Endpunkt-Studien untersucht wurde.

3. Einschlusskriterien, HbA1c-Ziele und die Strategie der Dosistitration in den eingeschlossenen Studien entsprechen nicht den in Deutschland gültigen Empfehlungen für die Therapie eines Diabetes mellitus Typ 2.
4. Die Beschränkung auf randomisierte, kontrollierte Studien unterschätzt systematisch das Risiko schwerer unerwünschter Wirkungen von Sitagliptin am Pankreas.

Zusammenfassend hält die Arbeitsgruppe Diabetes der DEGAM die positive Nutzenbewertung von Sitagliptin bei Männern durch das IQWiG nicht für gerechtfertigt.

Til Uebel – Sprecher der AG Diabetes

Günther Egidi – Sektion Fortbildung

Juli 2013

DEGAM-Bundesgeschäftsstelle
Goethe-Universität, Haus 15, 4. OG
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel.: 069/65007245
geschaefsstelle@degam.de

Literatur:

- (1) 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: 854–65
- (2) 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* 31:1672–1678, 2008
- (3) Singh S, Chang H-J, 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. doi:10.1001/jamainternmed.2013.2720
- (4) Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. 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* Publish Ahead of Print, published online March 22, 2013
- (5) Cohen D. Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? *BMJ* 2013;346:f3680 doi: 10.1136/bmj.f3680
- (6) 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.
- (7) Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64(5): 562-576.
- (8) 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 HbA1c value. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(8): 1281-1287.
- (9) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report A05-07 06.06.2011 Normnahe Blutzuckersenkung bei Diabetes mellitus Typ 2
- (10) Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study *Lancet* 2010; 375: 481–89
- (11) <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/>
- (12) 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; 1998; 352: 837–53