



Deutsche Diabetes Gesellschaft



Reinhardtstraße 31
10117 Berlin
Tel 030/3 11 69 37-0
Fax 030/3 11 69 37-20
E-Mail: info@ddg.info
www.ddg.info

Deutsche Diabetes Gesellschaft • Reinhardtstraße 31 • 10117 Berlin

Berlin, 8. Juli 2013

DDG-Stellungnahme zum IQWiG Bericht zur Nutzenbewertung von Lixisenatid

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Lixisenatid aus rein formalen Gründen zu dem Ergebnis, dass es für Lixisenatid in den Indikationen Lixisenatid plus Metformin, Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff, in der Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff, sowie in der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin "keinen Beleg für einen Zusatznutzen" gibt, da "der Hersteller keine geeigneten Daten vorlegt" (1).

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt diese Einschätzung nicht und kritisiert die methodische Vorgehensweise des IQWiG, insbesondere die fehlende wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der vorliegenden Evidenz- und Studienlage zu Lixisenatid.

Aus Sicht der DDG gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen des GLP-1 Rezeptoragonisten Lixisenatid zur Erreichung des individuellen Therapieziels unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme, gegenüber Sulfonylharnstoffen oder einer Insulintherapie. Die GLP-1 Rezeptoragonisten haben darüber hinaus als Substanzklasse in zahlreichen klinischen Studien ihre Vorteile gerade gegenüber Sulfonylharnstoffen bezüglich besserer Glykämiekontrolle bei gleichzeitig signifikant niedrigerem Hypoglykämierisiko und einer Abnahme des Körpergewichts gezeigt (2-13). Aus diesem Grund wurden die GLP-1 Rezeptoragonisten im gemeinsamen Positionspapier der amerikanischen und europäischen Diabetesgesellschaften ADA und EASD sowie in zahlreichen nationalen Leitlinien als mögliche Therapieoption bei nicht ausreichender Stoffwechselkontrolle mit Metformin aufgenommen. Auch der Beginn einer Insulintherapie, der ebenfalls mit einem Hypoglykämierisiko und einer Gewichtszunahme assoziiert ist, kann durch eine Therapie mit einem GLP-1 Rezeptoragonisten im Krankheitsverlauf auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden (14-16).

Das IQWiG bemängelt, dass für die oben genannten Indikationen keine direkten vergleichenden Studien gegenüber der vom GBA festgelegten jeweiligen Vergleichstherapie vorliegen. Bezüglich der hier vom IQWiG angesprochenen fehlenden Vergleichbarkeit der unterschiedlichen eingesetzten Sulfonylharnstoffe verweist die DDG auf ihre vorangegangenen Stellungnahmen zu den IQWiG Nutzenbewertungen für die Kombination Saxagliptin plus Metformin sowie auf die Nutzenbewertung von Dapagliflozin (17). Die im

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Vorstand 2013/2014: PD Dr. Erhard Siegel (Präsident), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Vizepräsident), Dr. Ralph Ziegler (Schatzmeister), Prof. Dr. Andreas Fritsche, Prof. Dr. Andreas Hamann (Tagungspräsident 2016), Prof. Dr. Klaus-Dieter Palitzsch, Stephan Schreiber, Prof. Dr. Norbert Stefan (Tagungspräsident 2015), Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler (Tagungspräsidentin 2014)

Geschäftsführer: Dr. Dietrich Garlachs

Vereinsregister: AG Berlin Charlottenburg VR 30808 B, **Finanzamt:** Berlin für Körperschaften I St.-Nr.: 27/640/59125
Commerzbank AG, BLZ 100 400 00, Konto-Nr.: 311 69 69, IBAN: DE97 1004 0000 0311 6969 00, BIC: COBADEFFXXX
National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777, IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE3E

Dossier des Herstellers zur Nutzenbewertung aufgeführten Brückenkomparatoren lassen sehr wohl einen indirekten Vergleich der zu bewertenden Therapien zu (18-20). Die bereits verfügbaren umfangreichen Studiendaten lassen auch starke Zweifel an der ethischen Rechtfertigung weiterer vom IQWiG geforderter Studien zu, da hier Patienten durch eine Sulfonylharnstofftherapie einem zusätzlichen Risiko für z.T. gefährliche Hypoglykämien ausgesetzt wären.

Die Dreifachkombination Metformin plus Sulfonylharnstoff plus Basalinsulin wird vom IQWiG ohne weitere Begründung als medizinisch nicht sinnvoll erachtet. Diese Therapieform ist jedoch immer noch eine weitverbreitete Praxisrealität, wird durch aktuelle DMP-Programme gestützt und ist daneben auch in aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien nicht explizit ausgeschlossen.

Auch die Einschätzung des IQWiG, dass eine Therapiealternative zu den Indikationsgebieten Dreifachtherapie oder der Kombination mit Basalinsulin auch eine Insulintherapie mit mehrfach täglichen Injektionen in Frage käme, lässt gängige klinische Praxis und medizinische Evidenz außer Acht, dass hierbei die Hypoglykämiegefahr signifikant höher ist, die Gewichtsentwicklung ungünstig ist (21), ein höherer Schulungsaufwand notwendig ist und daher gerade Patienten mit Barrieren zur Therapiekompetenz (z.B. bei schwerer Schulbarkeit, kognitiven Defiziten) klar benachteiligt oder sogar gefährdet sind.

Insgesamt hat das IQWiG das Hypoglykämierisiko der Vergleichstherapien nicht ausreichend berücksichtigt und hierbei auch unerwähnt gelassen, dass notfallmäßige Krankenhausaufnahmen durch schwere Hypoglykämien in den letzten Jahren zugenommen haben, dies vor allem aufgrund des Einsatzes von Sulfonylharnstoffen und Insulin (22). Das IQWiG führt eine unrealistische Kostenberechnung für eine Insulintherapie auf, welche nicht die Gesamtkosten unter Einbeziehung von Kanülen, Teststreifen, Messgerät und Lanzetten angibt. Man versucht sich dieser Realität dahingehend zu entziehen, indem man auf die Fach- und Gebrauchsinformationen von Insulinen verweist, in denen dieser Gebrauch nicht regelhaft vorgesehen ist und nicht ausdrücklich erwähnt wird.

Ebensowenig ist nachvollziehbar, warum das IQWiG die Gruppe der Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² als spezielle Zielgruppe für die Behandlung mit dem GLP-1 Rezeptoragonisten Lixisenatid nicht anerkennt. Genau diese Patienten werden von zahlreichen Fachgesellschaften als eine Gruppe, die von dieser Behandlung besonders profitiert, gesehen (14-16) und Kostenträger in verschiedenen Ländern haben auch explizit für diese Patientengruppe Erstattungsmöglichkeiten für eine Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten definiert. Zusammenfassend ist anzumerken, dass die strikte Auslegung der zulässigen Vergleichstherapien der klinischen Praxis zuwiderlaufen und auch gültige nationale und internationale Therapieempfehlungen und Leitlinien nicht berücksichtigt werden. Allein diese strikte Auslegung der Vergleichstherapien führt dazu, dass sich formal kein Zusatznutzen ergeben kann, da wichtige Studien keine Berücksichtigung finden.

Literatur

1. https://www.iqwig.de/download/A13-11_Lixisenatid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (Zugriff 22. Juni 2013)
2. Derosa G, Maffioli P. GLP-1 agonists exenatide and liraglutide: a review about their safety and efficacy. *Curr Clin Pharmacol.* 2012; 7: 214-228
3. Nauck MA. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 2013 May 6. [Epub ahead of print]
4. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simó R, Basson BR, Festa A, Kiljański J, Sapin H, Trautmann M, Schernthaner G. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9833): 2270-2278
5. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8: 728-742
6. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, Ping L, Ye J, Rosenstock J. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Established Basal Insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 2013 May 6. [Epub ahead of print]
7. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, Ping L, Rosenstock J. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Newly Initiated and Continuously Titrated Basal Insulin Glargine: A 24-Week, Randomized, Placebo-Controlled Study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care* 2013 Apr 25. [Epub ahead of print]
8. Wohlfart P, Linz W, Hübschle T, Linz D, Huber J, Hess S, Crowther D, Werner U, Ruetten H. Cardioprotective effects of lixisenatide in rat myocardial ischemia-reperfusion injury studies. *J Transl Med.* 2013 Mar 28;11:84. doi: 10.1186/1479-5876-11-84
9. Ahrén B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once-Daily Morning or Evening Injections in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care.* 2013 Mar 27. [Epub ahead of print]
10. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther.* 2013; 30: 81-101
11. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14: 910-917

12. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, Boka G, Miossec P, Gerich JE; EFC6018 GetGoal-Mono Study Investigators. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care* 2012; 35: 1225-1231
13. Ratner RE, Rosenstock J, Boka G; DRI6012 Study Investigators. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med.* 2010; 27: 1024-1032
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577-1596
15. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2009; 4: 32-64
16. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11895/50663/50663.pdf> (Zugriff 22. Juni 2013)
17. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/ddg-stellungnahme-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-von-dapagliflozin.html?cHash=b6716c8112fb7d61103606f62e7953d5> (Zugriff 22. Juni 2013)
18. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12: 233-240
19. Derosa G, Putignano P, Bossi AC, Bonaventura A, Querci F, Franzetti IG et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Eur J Pharmacol.* 2011; 666: 251-256
20. 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: 160-168
21. Diamant M. Exenatide vs. insulin lispro T1DM added to titrated insulin glargine QD in metformin-treated T2DM patients resulted in similar glycemic control but weight loss and less hypoglycemia: The 4B study. Abstract 73. Jahrestagung der Amerikanischen Diabetesgesellschaft, Chicago, IL; 21.-25. Juni 2013, *Diabetes* 2013; 62, Suppl. 1, A17, 70-OR
22. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care* 2012; 35: 972-075