



Berlin, den 30. Juni 2014

## **Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A14-12) vom 12.06.2014 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Canagliflozin im Auftrag des G-BA §35a SGB V**

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Canagliflozin zu dem Ergebnis, dass für Canagliflozin weder in der Monotherapie noch in Kombinationstherapien ein Zusatznutzen belegt ist.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt diese Einschätzung nicht.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft sieht in dem neuen therapeutischen Konzept der Blutzuckersenkung durch selektive Hemmung des Natriumglukosetransports (SGLT2) im proximalen Tubulus der Niere einen Zusatznutzen. Der Grund liegt darin, dass wenn die gesamte wissenschaftliche und klinische Evidenz berücksichtigt wird, die Therapie mit SGLT2-Inhibitoren, wie z. B. Canagliflozin, zu einer effektiven Senkung des HbA1c mit äußerst geringem Hypoglykämierisiko führt und begleitend eine klinisch relevante signifikante Reduktion des Körpergewichts sowie des Blutdrucks beobachtet werden kann. Diese Einschätzung hat die DDG bereits in ihrer Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung des SGLT-2 Hemmers Dapagliflozin dargelegt (1). Daher vertritt die DDG die Auffassung, dass mit diesem neuen Wirkprinzip – dies gilt auch für die Substanz Canagliflozin – der Blutzucker effektiv mit einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil, d. h. Sicherheit vor Hypoglykämien und Gewichtsreduktion, belegt ist. Aufgrund eines klinisch relevanten und günstigen Profils der Nebenwirkungen schätzt die DDG im Rahmen des Methodenpapiers des IQWiG den Zusatznutzen für Canagliflozin als „geringfügig“ ein.

Grund für die diskrepante Einschätzung zwischen der DDG und des IQWiG liegt aus Sicht der DDG darin begründet, dass das IQWiG ausschließlich die Studienlage bzw. Evidenz bewertet, die mit dem Zulassungstext der Fachinformation konform geht.

### **Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.**

**Vorstand 2014/2015:** PD Dr. Erhard Siegel (Präsident), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Vizepräsident), Dr. Ralph Ziegler (Schatzmeister), Prof. Dr. Andreas Hamann (Tagungspräsident 2016), Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Prof. Dr. Klaus-Dieter Palitzsch, Prof. Dr. Annette Schürmann, Stephan Schreiber, Prof. Dr. Norbert Stefan (Tagungspräsident 2015),

**Geschäftsführer:** Dr. Dietrich Garlichs

**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

Die DDG hat schon häufiger zum Ausdruck gebracht, dass dies kein plausibler und zielführender Umgang mit der Evidenz in Bezug auf die wissenschaftliche Bewertung einer Substanz ist. So stellt auch dieses Mal das IQWiG bei Canagliflozin fest, dass es zur Beantwortung der Fragestellungen keine Studien gäbe. Zudem kritisiert die DDG die Einschätzung des IQWiG, dass die zentrale Zulassungsstudie DIA3009, die einen Vergleich zwischen Canagliflozin und Glimperid in Kombination mit Metformin untersucht, nicht beurteilt werden könnte, da das Studiendesign aus Sicht des IQWiG unterschiedliche Titrationsweisen beinhaltet. Die Rationale für eine Titration ist bekanntermaßen, dass Sulfonylharnstoffe ein belegtes Hypoglykämie-Risiko haben und daher ist es internationaler Standard, die Sulfonylharnstoffe zu titrieren. Im Gegensatz dazu gibt es bei den SGLT2-Hemmern nur Standarddosierungen, in diesem Falle nur 100 und 300 mg Canagliflozin, die aufgrund ihres Wirkmechanismus nicht zum Zielwert titriert werden müssen. Selbst unter Berücksichtigung der Titration und des Zeitverlaufs ist die relative Anzahl der Patienten mit Auftreten einer Hypoglykämie ca. 7fach häufiger bei Verwendung von Glimperid im Vergleich zu 100mg oder 300mg Canagliflozin (siehe Abb. 2, S.22 der Nutzenbewertung). Zudem ist in dieser Abbildung auch zu sehen, dass es in Bezug auf die Hypoglykämien keinen Unterschied zwischen den beiden Dosen von Canagliflozin gegeben hat. Daher kann man aus Sicht der DDG nicht die gesamte Evidenz dieser Studie vernachlässigen.

Dass zudem dann auch noch die günstigen Effekte auf das Körpergewicht und den Blutdruck durch Nicht-Berücksichtigung dieser Studien nicht bewertet werden, mag zwar methodisch korrekt sein, ist aber medizinisch nicht plausibel und nicht verantwortungsvoll vertretbar gegenüber den uns anvertrauten Patienten.

Es ist international akzeptiert, dass wenn keine direkt auf den Zulassungstextbezogene Evidenz vorliegt, die bestmögliche Evidenz berücksichtigt werden sollte (2). Wir legen großen Wert darauf, dass sich das IQWiG diesen internationalen Wert-Maßstäben in der Beurteilung von neuen Substanzen im Sinne der Versorgung unserer Patienten annimmt.

Zudem ist die DDG überrascht über die Einschätzung des IQWiG, dass ein Vergleich zu der Kombination Metformin + Sitagliptin als alternative Vergleichstherapie nicht analysiert wird, da diese Kombination für eine „nicht relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet“ angesehen wird. In diesem Sinne wäre auch von Seiten des IQWiG Sachlichkeit geboten und festzulegen, nach welchen Kriterien eine „relevante Teilpopulation“ denn definiert wird?

Die DDG würde es begrüßen, wenn die wesentlichen medizinischen Inhalte und Beurteilungen der „medizinisch-fachlichen Beratung“ transparent im Bericht der Nutzenbewertung dargelegt werden würden.

## Literatur

1. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/stellungnahme-der-ddg-zum-igwig-bericht-zur-nutzenbewertung-von-dapagliflozin.html>
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guideline: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. J. Clin. Epidemiol 2011; 64 (12): 1303-1310.



PD Dr. Erhard Siegel  
Präsident DDG



Prof. Dr. Baptist Gallwitz  
Vizepräsident DDG



Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland  
Vorsitzender Kommission  
Wissenschaftliche Stellungnahmen