

IQWiG-Berichte – Nr. 225

Canagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-12
Version: 1.0
Stand: 12.06.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Canagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.03.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-12

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Fritsche, Universität Tübingen, Tübingen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Hörn, Helmut
- Beckmann, Lars
- Gerber-Grote, Andreas
- Hermanns, Tatjana
- Potthast, Regine
- Schürmann, Christoph
- ten Toren, Corinna
- Wieseler, Beate
- Zhou, Min

Schlagwörter: Canagliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Canagliflozin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis.....	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellungen	9
2.3 Fragestellung A: Canagliflozin-Monotherapie.....	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)	12
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)	12
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)	12
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung A).....	12
2.4 Fragestellung B: Canagliflozin plus Metformin.....	13
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)	13
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)	25
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)	25
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B).....	26
2.5 Fragestellung C: Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff	27
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)	27
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)	28
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)	28
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung C).....	28
2.6 Fragestellung D: Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	29
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)	29
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D).....	30
2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)	30
2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung D).....	30
2.7 Fragestellung E: Canagliflozin plus Insulin	31
2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung E).....	31

2.7.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung E)	31
2.7.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung E).....	31
2.7.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung E)	31
2.8	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	32
2.9	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	33
2.9.1	Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	33
2.9.2	Kommentar zur Fragestellung A: Canagliflozin-Monotherapie.....	34
2.9.3	Kommentar zur Fragestellung B: Canagliflozin plus Metformin.....	35
2.9.3.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1).....	35
2.9.3.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B).....	36
2.9.3.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	36
2.9.3.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	38
2.9.3.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	38
2.9.3.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	38
2.9.3.2.3.2	Studienpool.....	39
2.9.3.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
2.9.3.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	41
2.9.3.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	42
2.9.3.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	42
2.9.3.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	42
2.9.3.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	42
2.9.3.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	42
2.9.3.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	43
2.9.3.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	43
2.9.3.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	43
2.9.3.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	43
2.9.3.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	43

2.9.4	Kommentar zur Fragestellung C: Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff.....	44
2.9.4.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3C, Abschnitt 3.1)	44
2.9.4.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4C).....	44
2.9.4.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	44
2.9.4.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	45
2.9.4.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	46
2.9.4.2.3.1	Informationsbeschaffung	46
2.9.4.2.3.2	Studienpool.....	47
2.9.4.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
2.9.4.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	48
2.9.4.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	48
2.9.4.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	48
2.9.4.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	49
2.9.4.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	49
2.9.4.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	49
2.9.4.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	49
2.9.4.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	49
2.9.4.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	49
2.9.4.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	49
2.9.4.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	50
2.9.5	Kommentar zur Fragestellung D: Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	51
2.9.5.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3D, Abschnitt 3.1)	51
2.9.5.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4D)	51
2.9.5.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	51
2.9.5.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	52

2.9.5.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	53
2.9.5.2.3.1	Informationsbeschaffung	53
2.9.5.2.3.2	Studienpool	54
2.9.5.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
2.9.5.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	56
2.9.5.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
2.9.5.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	56
2.9.5.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	56
2.9.5.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	56
2.9.5.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	56
2.9.5.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	57
2.9.5.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	57
2.9.5.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	57
2.9.5.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	57
2.9.5.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	57
2.9.6	Kommentar zur Fragestellung E: Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika	58
3	Kosten der Therapie	59
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	59
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	59
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	60
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	60
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	63
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	63
3.2.1	Behandlungsdauer	64
3.2.2	Verbrauch	64
3.2.3	Kosten	64
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen	64

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	65
3.2.6	Versorgungsanteile	65
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	65
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	66
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	66
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	66
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Module 3A bis 3E, jeweils Abschnitt 3.4).....	66
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	67
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	67
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	68
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	69
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
6	Literatur	74
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Canagliflozin	5
Tabelle 3: Canagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Canagliflozin	9
Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Canagliflozin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	14
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Canagliflozin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	15
Tabelle 7: Anzahl Patienten in der Studie DIA3009 und in der Zielpopulation	18
Tabelle 8: Anteil Patienten in den verschiedenen Dosisstufen (vor dem Gebrauch der glykämischen Notfallmedikation) und Zeit bis zum Erreichen der höchsten Dosisstufe bis Woche 104 in der mITT Population der Studie DIA3009	20
Tabelle 9: Canagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	32
Tabelle 10: Vergleich Titrationskriterien und maximale Differenz im HbA1c-Wert in den Behandlungsarmen der zu Woche 18 in den Studien DIA3009 und P803	41
Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU	62
Tabelle 12: Canagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	67
Tabelle 13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	68
Tabelle 14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	69

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der Zielpopulation der Studie 3009	21
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf des Anteils von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien in der Zielpopulation aus der Studie DIA3009.....	22
Abbildung 3: Zeit bis zur ersten schweren Hypoglykämien in der Zielpopulation der Studie DIA3009.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CrCl	creatinine clearance (Kreatininclearance)
CRF	case report form (Fallberichtsbogen)
DDD	defined daily dose
DPP	Dipeptidyl-Peptidase
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
GLP	Glucagon-like peptide
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
mITT	modified intention to treat
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Canagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur

frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.8	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.9	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Canagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den folgenden zugelassenen Indikationen:

Monotherapie: Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.

Kombinationstherapie: Als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.

Die Bewertung erfolgt – den Fragestellungen des pU im Dossier folgend – unterteilt nach 5 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Canagliflozin

Indikation ^a	Fragestellung des pU ^b	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird	A Monotherapie mit Canagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	B Canagliflozin plus Metformin C Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)
Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	D Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)
Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	E Canagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die vom pU betrachteten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin ab. Der pU weist im Dossier darauf hin, dass weitere Kombinationstherapien zugelassen sind, verzichtet aber mit Verweis auf deren geringe Relevanz für die klinische Praxis auf die Einreichung von entsprechenden Modulen.

Ergebnisse

Fragestellung A: Canagliflozin-Monotherapie

Der pU identifiziert für die Fragestellung A keine vergleichende Studie zur Bewertung von Canagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beansprucht keinen Zusatznutzen.

Fragestellung B: Canagliflozin plus Metformin

In der Fragestellung B benennt der pU Glimepirid plus Metformin als Vergleichstherapie und folgt damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]). Er definiert aber zudem eine spezielle Patientenpopulation, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen laut Fachinformation zwar zugelassen aus seiner Sicht aber nicht anwendbar ist. Für diese Patientenpopulation benennt der pU Metformin plus Sitagliptin als alternative Vergleichstherapie. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die spezielle Patientenpopulation des pU als nicht relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet angesehen und im Folgenden auch nicht weiter betrachtet.

Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Canagliflozin plus Metformin versus Glimepirid plus Metformin

Für den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU die von ihm gesponserte randomisierte 3-armige Zulassungsstudie DIA3009 vor. In dieser Studie wird Canagliflozin plus Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen, wobei für alle Patienten die Vortherapie mit Metformin in einer stabilen Dosis als Begleittherapie fortgesetzt wurde. Während die Tagesdosis von Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg betrug und nicht verändert wurde, war das Glimepirid zu titrieren. Für die Titration im Glimepiridarm waren nach einer Anfangsdosis von 1 mg/Tag die Dosisschritte 2, 4 und 6 mg/Tag sowie – falls im jeweiligen Land zugelassen – 8 mg/Tag vorgesehen (Dosisstufen 1 bis 5). Zur Wahrung der Verblindung wurde die randomisierte Studienmedikation für die Scheintitration in den beiden Canagliflozinarmen ebenfalls in den Stufen 1 bis 5 vorgehalten, wobei jede Stufe 100 mg/Tag bzw. 300 mg/Tag Canagliflozin entsprach. Die Dosisstufe sollte erhöht werden, wenn in den 2 Wochen vor der Visite / Titration mindestens 50 % der Nüchternplasmaglukosewerte über einem Zielwert von 110 mg/dl lagen (empfohlen waren mindestens 3 Messungen). Das Intervall zwischen 2 Dosisstufenerhöhungen konnte auf weniger als eine Woche verkürzt werden, falls ein Patient höhere Blutzuckerwerte hatte und die Bedingungen zur Erhöhung der Dosisstufe erfüllt waren. Die Dosisstufe sollte nicht erhöht werden, falls in den 2 Wochen vor der Visite Hypoglykämien aufgetreten waren, die aus Sicht des Prüfarztes eine Erhöhung der Dosisstufe ausschlossen.

In der Studie DIA3009 gibt es also zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Vorgabe von Blutzuckerzielwerten und den dadurch induzierten Therapiestrategien relevante Unterschiede. Während in den Canagliflozinarmen der Studie keine Blutzuckerzielwerte durch Dosisanpassung angestrebt werden konnten (die „Titration“ auf Zielwerte erfolgte ohne Dosisänderung lediglich zum Zweck der Verblindung) und eine fixe Dosierung eingesetzt wurde, erfolgte im Glimepiridarm eine algorithmisch vorgegebene Titration, die an normnahen Zielwerten orientiert war. Die erheblichen Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen in den ersten Wochen der Studie wurden offenbar durch die einseitige Möglichkeit einer Zielwerterreichung für Glimepirid induziert. Für die wesentlichen Endpunkte der Studie DIA3009 (Hypoglykämien) korrespondiert der zeitliche

Verlauf ihres Auftretens mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Die Ergebnisse der Studie DIA3009 können für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht herangezogen werden, da unklar bleibt, ob die beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder auf die Therapiestrategie zurückzuführen sind.

Weitere Punkte in der Studie DIA3009 (z. B. die Anwendung von Canagliflozin in fixen Dosen von 100 bzw. 300 mg/Tag und die nicht zugelassene Dosis des Glimepirid von 8 mg/Tag) werden nicht diskutiert, da sie für den Ausschluss der Studie nicht primär relevant sind.

Fragestellung C: Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff

In der Fragestellung C hat der G-BA Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie, beansprucht aber keinen Zusatznutzen, da er mit der vorgelegten Studie DIA3010 einen Zusatznutzen weder anhand direkter noch indirekter Vergleiche ableiten kann. Die Studie DIA3010 erlaubt keinen direkten Vergleich von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoffen versus Metformin plus Sulfonylharnstoffen. Indirekte Vergleiche sind deshalb nicht möglich, da nach Aussage des pU lediglich 22 Patienten mit Metformin plus Sulfonylharnstoffen behandelt wurden.

Fragestellung D: Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

In der Fragestellung D hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin festgelegt (mit dem Hinweis, dass nur Humaninsulin anzuwenden ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist).

Der pU beansprucht keinen Zusatznutzen, da er mit den vorgelegten Studien DIA3002 und DIA3010 einen Zusatznutzen weder anhand direkter noch indirekter Vergleiche ableiten kann. Beide Studien erlauben keinen direkten Vergleich von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoffen versus Humaninsulin plus Metformin. Für die indirekten Vergleiche ergab die Literaturrecherche des pU keine relevanten Studien mit dem benötigten Brückenkomparator.

Fragestellung E: Canagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Der pU identifiziert für die Fragestellung E keine vergleichende Studie zur Bewertung von Canagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beansprucht keinen Zusatznutzen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Canagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt bewertet.

Tabelle 3: Canagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Monotherapie mit Canagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid ^b)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Canagliflozin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid ^b)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid ^b) Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen	Zusatznutzen nicht belegt
D	Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)	Zusatznutzen nicht belegt
E	Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: Die vom pU gewählte Vergleichstherapie ist fett dargestellt. pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Die vom pU betrachteten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin ab. Der pU weist im Dossier darauf hin, dass weitere Kombinationstherapien zugelassen sind, verzichtet aber mit Verweis auf deren geringe Relevanz für die klinische Praxis auf die Einreichung von entsprechenden Modulen. Ein Zusatznutzen ist für diese Kombinationstherapien nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

Monotherapie: Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.

Kombinationstherapie: Als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.

Die Bewertung erfolgt – den Fragestellungen des pU im Dossier folgend – unterteilt nach 5 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Canagliflozin

Indikation ^a	Fragestellung des pU ^b	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird	A Monotherapie mit Canagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	B Canagliflozin plus Metformin C Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)
Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	D Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)
Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetikum)	E Canagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die vom pU betrachteten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin ab. Der pU weist im Dossier selbst darauf hin, dass weitere Kombinationstherapien zugelassen sind (z. B. mit Dipeptidyl-Peptidase [DPP]-4-Inhibitoren, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und Glucagon-like peptide (GLP)-1-Agonisten, sowie Dreifachkombinationen, in der nur ein Wirkstoff aus der Gruppe Metformin/Sulfonylharnstoff/Insulin enthalten ist). Mit Bezug auf eine Analyse von Versichertendaten [3] verweist der pU auf die geringe Relevanz dieser Kombinationen für die klinische Praxis. Klinische Daten zur Untersuchung eines Zusatznutzens von Canagliflozin in den genannten Kombinationen liegen nach Angaben des pU nicht vor. Der pU verzichtet daher auf die Einreichung von Modulen zu diesen Kombinationen.

Fragestellung A: Canagliflozin-Monotherapie

Die Nutzenbewertung für die Canagliflozin-Monotherapie erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]). Der pU folgt dieser Festlegung und wählt Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Fragestellung B: Canagliflozin plus Metformin

Für diese Fragestellung hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) festgelegt mit dem Hinweis, dass Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU folgt dieser Festlegung und wählt Metformin plus Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Der pU definiert allerdings zudem eine spezielle Patientenpopulation, für die aus seiner Sicht eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nicht anwendbar ist. Für diese benennt der pU Sitagliptin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Patienten, die nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden können, als nicht eindeutig abgrenzbare Teilpopulation im Anwendungsgebiet angesehen. Die Patientenpopulation wird daher nicht berücksichtigt.

Fragestellung C: Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff

Für diese Fragestellung hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) festgelegt mit dem Hinweis, dass Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU folgt dieser Festlegung und wählt Metformin plus Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Fragestellung D: Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin

Für diese Fragestellung hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin festgelegt mit dem Hinweis, dass nur Humaninsulin anzuwenden ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU gibt zwar an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen, es finden sich jedoch widersprüchliche Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier (Insulin anstelle von Humaninsulin). Den konkretisierenden Hinweis des G-BA (dass nur Humaninsulin anzuwenden ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) berücksichtigt der pU nicht.

Fragestellung E: Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika

Für diese Fragestellung hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin festgelegt mit dem Hinweis, dass nur Humaninsulin anzuwenden ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU folgt der Festlegung des G-BA.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wird die Bewertung von Canagliflozin in den verschiedenen zugelassenen Indikationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modulen 3A bis 3E, jeweils in Abschnitt 3.1, sowie in den Modulen 4A bis 4E, jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.2, 2.9.3, 2.9.4, 2.9.5 sowie 2.9.6 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung A: Canagliflozin-Monotherapie

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Canagliflozin (bis zum 10.01.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Canagliflozin (letzte Suche am 22.01.2014)
- Suche in Studienregistern zu Canagliflozin (letzte Suche am 13.01.2014)

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden Studien oder Studien für einen indirekten Vergleich zu Canagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)

Für die Fragestellung zu Canagliflozin in der Monotherapie legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Canagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Canagliflozin in der Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.4 des Dossiers

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung A)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Canagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) ermitteln lässt.

2.4 Fragestellung B: Canagliflozin plus Metformin

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Canagliflozin (bis zum 10.01.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Canagliflozin (letzte Suche am 22.01.2014)
- Suche in Studienregistern zu Canagliflozin (letzte Suche am 13.01.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Canagliflozin (letzte Suche am 27.03.2014)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 2 Studien im relevanten Anwendungsgebiet (DIA3009 [4,5] und DIA3006 [6]). Beide Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. Im Folgenden werden die Studien DIA3009 und DIA3006 beschrieben und die Ausschlussgründe erläutert.

Beschreibung und Begründung des Ausschlusses der Studien DIA 3009 und DIA3006

Studie DIA3009

Die Studie DIA3009 ist in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Canagliflozin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen jeweils in Kombination mit Metformin (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DIA3009	RCT, doppelblind, 3-armig, parallel	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie	Canagliflozin 100 mg (N = 483) Canagliflozin 300 mg (N = 485) Glimepirid (N = 484) Davon relevante Teilpopulation ^b : Canagliflozin 100 mg (n = 282) Canagliflozin 300 mg (n = 276) Glimepirid (n = 280)	Auswaschphase und Einstellung auf eine stabile Metformindosis: 10 oder 12 Wochen ^c Einfachblinde Placebo Run-in Phase: 2 Wochen randomisierte Studienbehandlung: 104 Wochen Nachbeobachtung: 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis der randomisierten Studienmedikation Primäre Auswertung nach 52 Wochen	157 Studienzentren in 19 Ländern: Argentinien, Bulgarien, Costa Rica, Dänemark, Finnland, Deutschland, Indien, Israel, Kanada, Mexiko, Norwegen, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Südkorea, Ukraine und Vereinigte Staaten von Amerika 08/2009 bis 12/2011	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c (ausgehend vom Ausgangswert) nach 52 Wochen Behandlung Sekundäre Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Hypoglykämien, Unerwünschte Ereignisse

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Gemäß den Angaben des pU in Modul 4B des Dossiers. Der pU definiert die relevante Teilpopulation als Patienten, die keine Schleifendiuretika erhielten, am Tag der Randomisierung eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder eine CrCl ≥ 60 ml/min hatten, bis zur Visite am Tag der Randomisierung eine maximale Metformin Dosis von 3000 mg oder kein Metformin XR erhielten.

c: Nur für Patienten, deren Diabetestherapie umgestellt werden musste, um die Einschlusskriterien für die Randomisierung zu erfüllen. Je nach Vortherapie waren die 12 Wochen in eine bis zu 2-wöchige Metformindosisitration und eine 10-wöchige Phase mit einer stabilen Metformindosis unterteilt.

CrCl: Kreatininclearance; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Hämoglobin A1c; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; XR: retardierte Formulierung

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Canagliflozin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Studie	Interventionen	Vergleich	Begleitmedikation
DIA3009	Canagliflozin 100 mg/Tag Canagliflozin 300 mg/Tag Jeweils in Kombination mit Metformin gemäß den in der Spalte „Begleitmedikation“ beschriebenen Bedingungen Jeweils oral als Einmalgabe vor der ersten Mahlzeit; Scheintitration zur Wahrung der Verblindung (Dosisstufe 1 bis 5)	Glimepirid in Kombination mit Metformin gemäß den in der Spalte „Begleitmedikation“ beschriebenen Bedingungen Oral einmal täglich vor der ersten Mahlzeit <u>Titration, Dosiserhöhung:</u> ▪ Anfangsdosis: 1 mg/Tag (Dosisstufe 1) ▪ Dosiserhöhungen waren im Studienverlauf in folgenden Schritten möglich: ▫ Dosisstufe 2: 2 mg/Tag ▫ Dosisstufe 3: 4 mg/Tag ▫ Dosisstufe 4: 6 mg/Tag ▫ Dosisstufe 5: 8 mg/Tag^a je nach Zulassung im jeweiligen Land waren 6 oder 8 mg als maximale Dosierung vorgegeben ^a <u>Entscheidungsbasis Dosiserhöhung:</u> ▪ $\geq 50\%$ der vom Patienten gemessenen Nüchternplasmaglukosewerte (≥ 3 Messungen waren empfohlen) > 110 mg/dl (> 6 mmol/l) in den 2 Wochen vor einer Visite und ▪ in diesem Zeitraum keine Hypoglykämien, die nach Ansicht des Prüfarztes eine Dosiserhöhung ausschlossen <u>Abstand zwischen 2 Dosiserhöhungen:</u> ▪ In der Regel mindestens 2 Wochen ▪ bei Patienten mit höheren Blutzuckerwerten nach Ermessen des Arztes auch kürzer als 2 Wochen (z. B. ≤ 1 Woche), sofern klinisch angezeigt und die Bedingungen zur Dosiserhöhung erfüllt waren ▪ länger, falls der Patient eine erneute Beratung zur Diät und Bewegung brauchte oder ein erhöhtes Risiko einer Hypoglykämie im Falle der Dosiserhöhung befürchtet wurde.	▪ Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin wurden abgesetzt. ▪ Jeder Patient musste mindestens 10 Wochen vor der Randomisierung eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät, Bewegung und Metformin ≥ 2000 mg/Tag (oder ≥ 1500 mg/Tag falls höhere Dosen nicht vertragen wurden) aufweisen. ▪ Die Metformindosis sollte während der gesamten Studie aufrechterhalten werden. ▪ Weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. ▪ Systemische Glukokortikoidgabe für mehr als an 14 aufeinander folgenden Tagen war nicht erlaubt. ▪ Glykämische Notfallmedikation mit Pioglitazon^b

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Canagliflozin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin (Fortsetzung)

Studie	Interventionen	Vergleich	Begleitmedikation
		<u>Dosisreduktion / Abbruch der randomisierten Studienmedikation:</u> ▪ bei unerklärbaren schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien ▪ schrittweise Reduktion von einer Dosisstufe auf die nächste; sofern klinisch angezeigt war nach Ermessen des Arztes auch eine direkte Reduktion der Dosis auf Stufe 1 möglich; eine Unterbrechung der Medikation war erlaubt; falls die Wiederaufnahme der Medikation nach einer Unterbrechung von 7 Tagen klinisch nicht angemessen war, konnte die Studienteilnahme abgebrochen werden	
a: Die in Deutschland zugelassene maximale Glimepirid-Dosierung beträgt 6 mg/Tag [7]. b: Nur für Patienten auf der höchsten zugelassenen Dosisstufe (6 bzw. 8 mg/Tag); bis Woche 26 abhängig vom Erreichen verschiedener Nüchternplasmaglukose-Werte; nach Woche 26 abhängig vom HbA1c-Wert HbA1c: Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Studiendesign

Die Studie DIA3009 ist eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie mit einer randomisierten Studienbehandlung von 104 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von ≥ 2000 mg/Tag (≥ 1500 mg/Tag, falls höhere Dosen nicht tolerierbar waren) über mindestens 10 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (Hämoglobin A1c [HbA1c]-Wert zu Beginn der Run-in Phase $\geq 7,0$ % und $\leq 9,5$ %, Nüchternplasmaglukosewert am Tag der Randomisierung > 110 mg/dl bis ≤ 270 mg/dl).

Die Studie umfasst eine 1-wöchige Screening Periode, eine Auswaschphase mit Einstellung der Metformindosis über 10 bzw. 12 Wochen (2 Wochen – falls notwendig – als Einstellungsphase und 10 Wochen als Phase mit einer stabilen Metformindosis), eine einfachblinde Run-In-Phase von 2 Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen. Nach der Gabe der letzten Dosis der randomisierten Studienmedikation wurden die Patienten für 30 Tage nachbeobachtet. Patienten, welche vor dem Screening bereits über 12 Wochen eine Monotherapie mit Metformin in einer stabilen Dosis bekommen hatten, brauchten die Auswaschphase nicht zu durchlaufen.

Es wurden 1452 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Behandlungsarme 100 mg/Tag Canagliflozin (fixe Dosierung), 300 mg/Tag Canagliflozin (fixe Dosierung) und Glimepirid (Titration abhängig vom Nüchternplasmaglukosewert vorgesehen) randomisiert. Von diesen 1452 Patienten erhielten 1450 Patienten mindestens 1 Dosis der randomisierten Studienmedikation (mITT-Population). Für alle Patienten wurde die Vortherapie mit Metformin in einer stabilen Dosis als Begleittherapie fortgesetzt. Weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Werts nach 52 Wochen Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert.

Einschätzung der Relevanz der Studie**Zielpopulation**

Für die Einschätzung der Relevanz der Studie sei zunächst erläutert, dass der pU die Population der Studie DIA3009 gemäß den Angaben in den Fachinformationen von Canagliflozin und Metformin auf die interessierende Zielpopulation einschränkt.

Als Zielpopulation definiert der pU diejenigen Patienten, die keine Schleifendiuretika erhielten, am Tag der Randomisierung eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder eine Kreatininclearance (CrCl) ≥ 60 ml/min aufwiesen, bis zur Visite am Tag der Randomisierung eine maximale Metformindosis von 3000 mg einnahmen sowie kein Metformin in retardierter Formulierung (in Deutschland nicht zugelassen) erhielten.

Durch dieses Vorgehen wurden von der Studienpopulation knapp 200 Patienten pro Behandlungsarm ausgeschlossen. Ausführliche Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Zielpopulation der Studie DIA3009 ist nachvollziehbar.

Tabelle 7: Anzahl Patienten in der Studie DIA3009 und in der Zielpopulation

Population	Canagliflozin 100 mg (N = 483) n (%)	Canagliflozin 300 mg (N = 485) n (%)	Glimepirid (N = 482) n (%)
Studienpopulation laut Modul 4B ^a	478	474	473
Zielpopulation ^b	282 (59,0)	276 (58,2)	280 (59,2)
a: bezogen auf die mITT-Population (Patienten, für die ein HbA1c-Ausgangswert und ≥ 1 HbA1c-Wert nach der Randomisierung vorliegen). b: Die Patientenzahlen stammen aus Modul 4B. Die Prozentzahlen wurden auf Basis der Patientenzahlen in der Studienpopulation laut Modul 4B berechnet. mITT: modified-intention-to-treat-Population (Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation bekommen haben); n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Population; N: Anzahl der Patienten in der mITT Population			

Therapieregime in der Studie DIA3009

Wie im Abschnitt „Studiendesign“ beschrieben erhielten die Patienten nach der Randomisierung entweder 100 mg/Tag Canagliflozin (fixe Dosierung), 300 mg/Tag Canagliflozin (fixe Dosierung) oder Glimepirid (Titration abhängig vom Nüchternplasmaglukosewert vorgesehen). Während der gesamten Studiendauer (inklusive der Run-In-Phase) sollten die Patienten ihre jeweilige Metformindosis aus der mindestens 10-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung unverändert fortführen.

Für die Titration im Glimepiridarm waren nach einer Anfangsdosis von 1 mg/Tag die Dosisschritte 2, 4 und 6 mg/Tag sowie – falls im jeweiligen Land zugelassen – 8 mg/Tag vorgesehen (in der Studie als Dosisstufen 1 bis 5 benannt). Zur Wahrung der Verblindung wurde die randomisierte Studienmedikation für die Scheintitration in den beiden Canagliflozinarmen ebenfalls in den Stufen 1 bis 5 vorgehalten, wobei jede Stufe der fixen Dosierung von 100 mg/Tag bzw. 300 mg/Tag Canagliflozin entsprach. Die Dosisstufe sollte erhöht werden, wenn in den 2 Wochen vor der Visite / Titration mindestens 50 % der Nüchternplasmaglukosewerte über einem Zielwert von 110 mg/dl lagen (empfohlen waren mindestens 3 Messungen). Das Intervall zwischen 2 Dosisstufenerhöhungen konnte auf weniger als eine Woche verkürzt werden, falls ein Patient höhere Blutzuckerwerte hatte und die Bedingungen zur Erhöhung der Dosisstufe erfüllt waren. Die Dosisstufe sollte nicht erhöht werden, falls in den 2 Wochen vor der Visite Hypoglykämien aufgetreten waren, die aus Sicht des Prüfarztes eine Erhöhung der Dosisstufe ausschlossen (siehe Tabelle 6).

Diesen Kriterien ist zu entnehmen, dass in der Studie DIA3009 straffe Titrationsvorgaben für Glimepirid vorlagen. Dies äußert sich insbesondere in der Vorgabe eines konkreten normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternplasmaglukosewert ≤ 110 mg/dl); zumal die Dosis auch für Patienten erhöht werden sollte, deren Nüchternplasmaglukosewerte in bis zur Hälfte aller Messungen unter 110 mg/dl und damit im Normbereich lagen. Auf eine Titration sollte verzichtet werden, wenn Hypoglykämien auftraten, die aus Sicht des Prüfarztes eine Dosiserhöhung ausschlossen.

Der pU vergleicht die Studie DIA3009 mit der Sitagliptinstudie P803, die für eine Nutzenbewertung herangezogen wurde [8], und argumentiert, der HbA1c-Verlauf der beiden Studien sei vergleichbar, so dass auch die Studie DIA3009 für die Nutzenbewertung geeignet sei. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. In der Studie P803 waren die Vorgaben für eine Dosiserhöhung weniger strikt. So war beispielsweise kein konkreter Nüchternblutzuckerwert als Zielwert vorgegeben. Die Dosistitration lag – basierend auf den vom Patienten gemessenen Blutzuckermesswerten – im Ermessen des Arztes und sollte gemäß seiner üblichen Praxis erfolgen. Übergeordnet bestand das Ziel, die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, einen HbA1c-Zielwert $\leq 6,5$ % zu erreichen. Entsprechend gab es in dieser Studie eine geringer ausgeprägte Absenkung des HbA1c sowie geringere Unterschiede im HbA1c-Verlauf zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Einschätzung, dass die Vorgaben zur Dosiserhöhung in der Studie DIA3009 eher strikt waren, wird auch durch den hohen Anteil der Patienten unterstützt, die eine Dosiserhöhung erfahren haben bzw. die höchsten Dosisstufen erreicht haben. Tabelle 8 veranschaulicht, dass der überwiegende Teil der Patienten in der mITT Population der Studie DIA3009 (zwischen 75 und 84 % in den 3 Behandlungsarmen) die maximalen Dosisstufen 4 oder 5 erhielten, wobei es sich in den beiden Canagliflozinarmen um Scheintitrationsen handelte. Im Glimepiridarm erhielten ca. 75 % der Patienten die maximalen Dosisstufen.

Zudem kann davon ausgegangen werden, dass die meisten Patienten der mITT Population der Studie DIA3009 innerhalb der ersten Studienwochen auf ihre höchste Dosisstufe innerhalb der Studie titriert wurden, obwohl die Titration in der Studie DIA3009 während des gesamten Studienverlaufs erfolgen konnte. Im Glimepiridarm dauerte es im Median 13,0 Wochen (Minimum: 0,1 Wochen, Maximum: 89,4 Wochen) bis ein Patient die höchste Dosisstufe erreicht hatte (bezogen auf die Titration bis zur Woche 104). Der arithmetische Mittelwert betrug 19,4 Wochen (Standardabweichung: 17,5 Wochen) (siehe Tabelle 8). Weitere Angaben zum genauen zeitlichen Verlauf der Titration in der Studie DIA3009 liegen nicht vor.

Da die Angaben zur Titration nur für die mITT Population vorliegen, bleiben der Anteil der titrierten Patienten und die Zeit bis zur Titration in der Zielpopulation unklar.

Tabelle 8: Anteil Patienten in den verschiedenen Dosisstufen (vor dem Gebrauch der glykämischen Notfallmedikation) und Zeit bis zum Erreichen der höchsten Dosisstufe bis Woche 104 in der mITT Population der Studie DIA3009

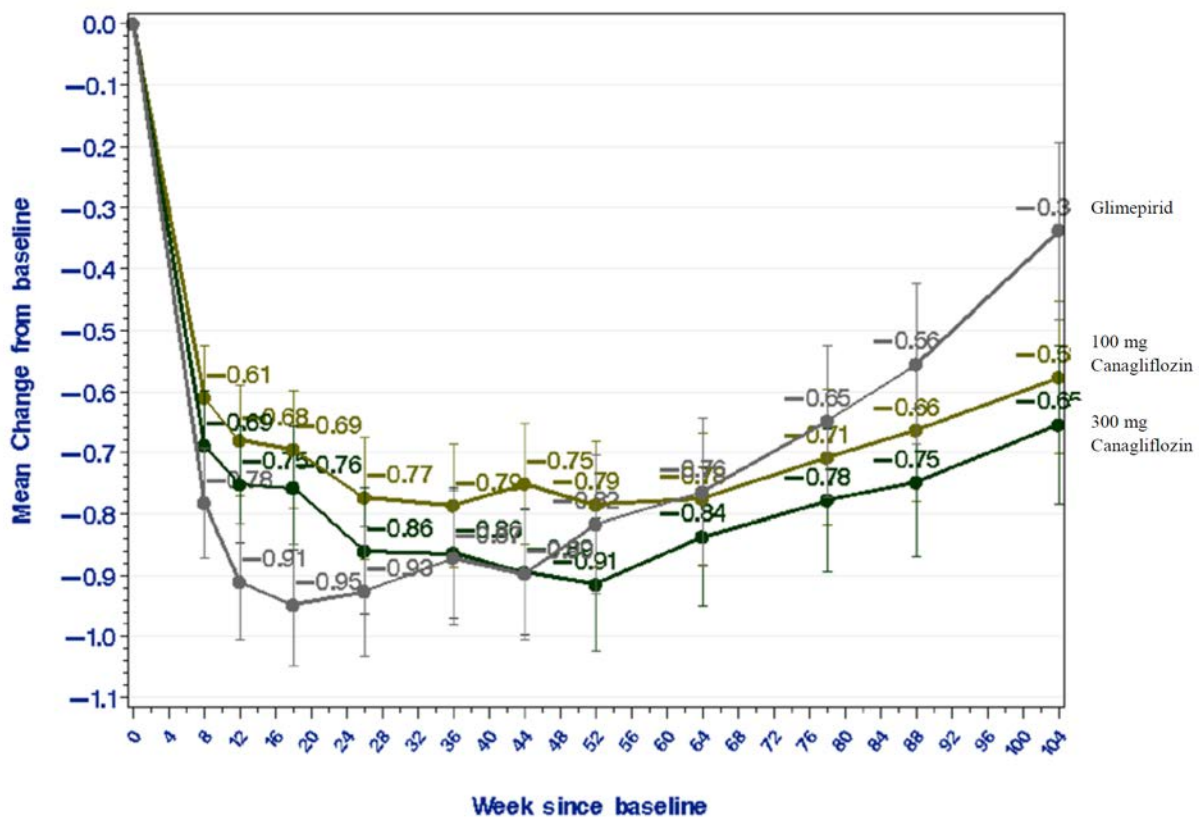
	Canagliflozin 100 mg (N = 483)	Canagliflozin 300 mg (N = 485)	Glimepirid (N = 482)
Dosisstufe^a	n (%)	n (%)	n (%)
Dosisstufe 1 (1 mg/Tag im Glimepiridarm) ^b	27 (5,6)	36 (7,4)	42 (8,7)
Dosisstufe 2 (2 mg/Tag im Glimepiridarm) ^b	26 (5,4)	39 (8,0)	36 (7,5)
Dosisstufe 3 (4 mg/Tag im Glimepiridarm) ^b	23 (4,8)	31 (6,4)	42 (8,7)
Dosisstufe 4 (6 mg/Tag im Glimepiridarm) ^b	214 (44,3)	196 (40,4)	200 (41,5)
Dosisstufe 5 (8 mg/Tag im Glimepiridarm) ^{b, c}	193 (40,0)	183 (37,7)	162 (33,6)
Zeit bis zum Erreichen der höchsten Dosisstufe	Wochen	Wochen	Wochen
Median (Minimum; Maximum)	12,6 (0,1; 98,4)	12,6 (0,1; 95,1)	13,0 (0,1; 89,4)
Mittelwert (SD)	17,9 (15,7)	18,2 (17,0)	19,4 (17,5)
a: Die Daten beziehen sich auf die Ergebnisse bis zur Woche 104. Die Daten bis zur Woche 52 unterscheiden sich nur unwesentlich von diesen Ergebnissen. Prozentzahlen, eigene Berechnung. b: Die Dosis des Canagliflozin wurde nicht verändert (Scheintitration mit doppelblinder Studienmedikation) c: Dosierung ist gemäß der Fachinformation von Glimepirid [7] nicht zugelassen. mITT: modified-intention-to-treat-Population (Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation bekommen haben); n: Anzahl Patienten pro Dosisstufe; N: Anzahl Patienten in der mITT Population; SD: Standardabweichung			

Aus dem Therapieregime der Studie DIA3009 ist ersichtlich, dass nur im Glimepiridarm, nicht jedoch in den Canagliflozinarmen eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff mit Ausrichtung auf das Erreichen eines Blutzuckerzielwerts (Nüchternplasmaglukosewert ≤ 110 mg/dl) durchgeführt wurde. Die Studie DIA3009 stellt daher einen Vergleich von 2 Therapieregimes (Therapiestrategie plus Wirkstoff) und nicht allein zweier Wirkstoffe dar. Es ist somit nicht sicher, ob die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Sie können auch allein durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sein.

Die HbA1c-Wert-Verläufe der Studie DIA3009 stützen diese Annahme. Abbildung 1 zeigt die Veränderung des HbA1c-Werts in der Zielpopulation aus der Studie DIA3009 nach 104 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten liegen dazu nicht vor. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der HbA1c-Wert-Veränderung, so zeigt sich, dass unter der zielwertgerichteten Therapie mit Glimepirid in den ersten Wochen der Studie ein schnelles Absinken des HbA1c-Wertes vorliegt. Der minimale mittlere HbA1c-Wert wird nach etwa 18 Wochen erreicht.

Auch in den Canagliflozinarmen ist eine anfängliche Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Diese ist in Relation zum Glimepiridarm jedoch deutlich geringer ausgeprägt.

Die Differenz zwischen dem 100 mg Canagliflozinarm und dem Glimepiridarm ist nach ca. 18 Wochen am größten (0,26 Prozentpunkte).

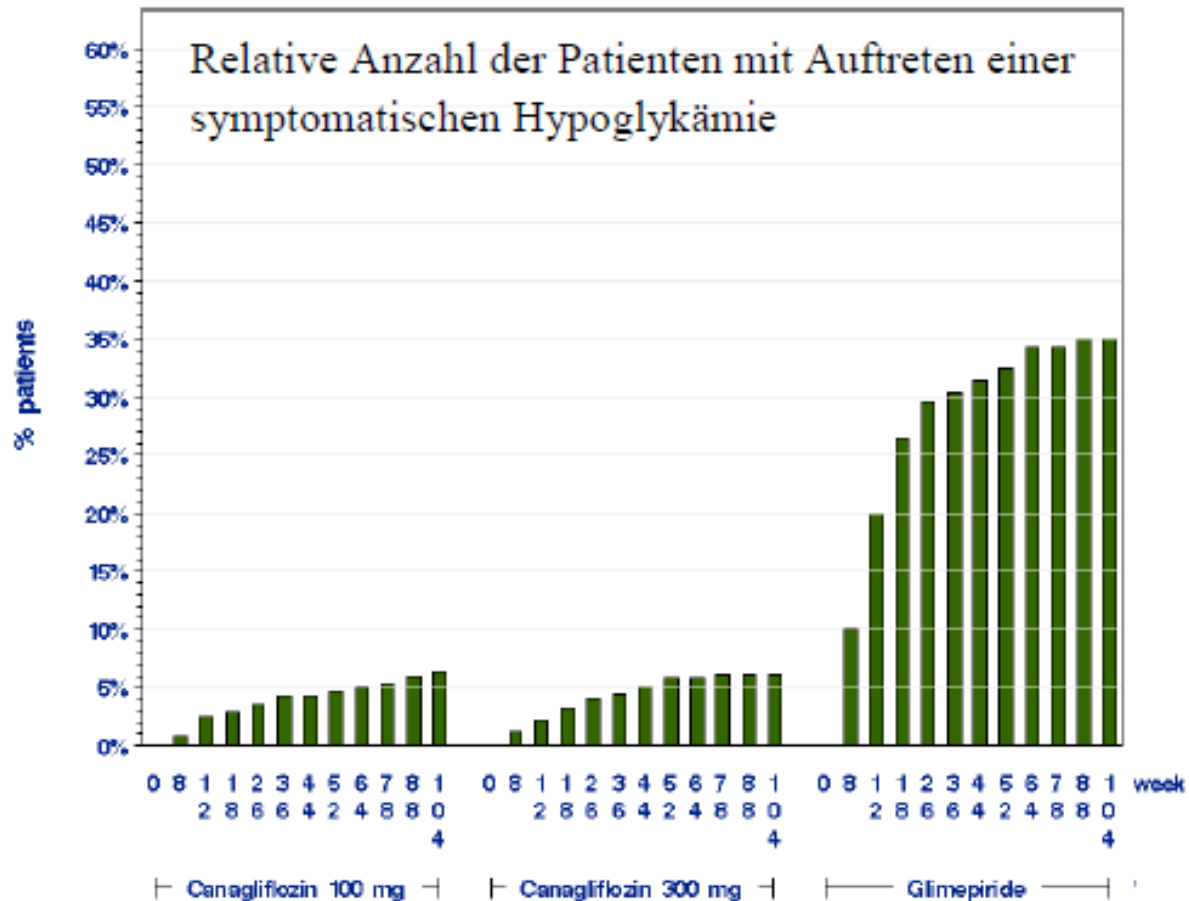


Die Auswertung beruht auf der Zielpopulation der Studie DIA3009. Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, ob fehlende Werte ersetzt wurden und inwieweit Patienten mit der Dosisstufe 5 (8 mg Glimepirid; in Deutschland nicht zugelassene Dosierung) berücksichtigt wurden.

Abbildung 1: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der Zielpopulation der Studie 3009

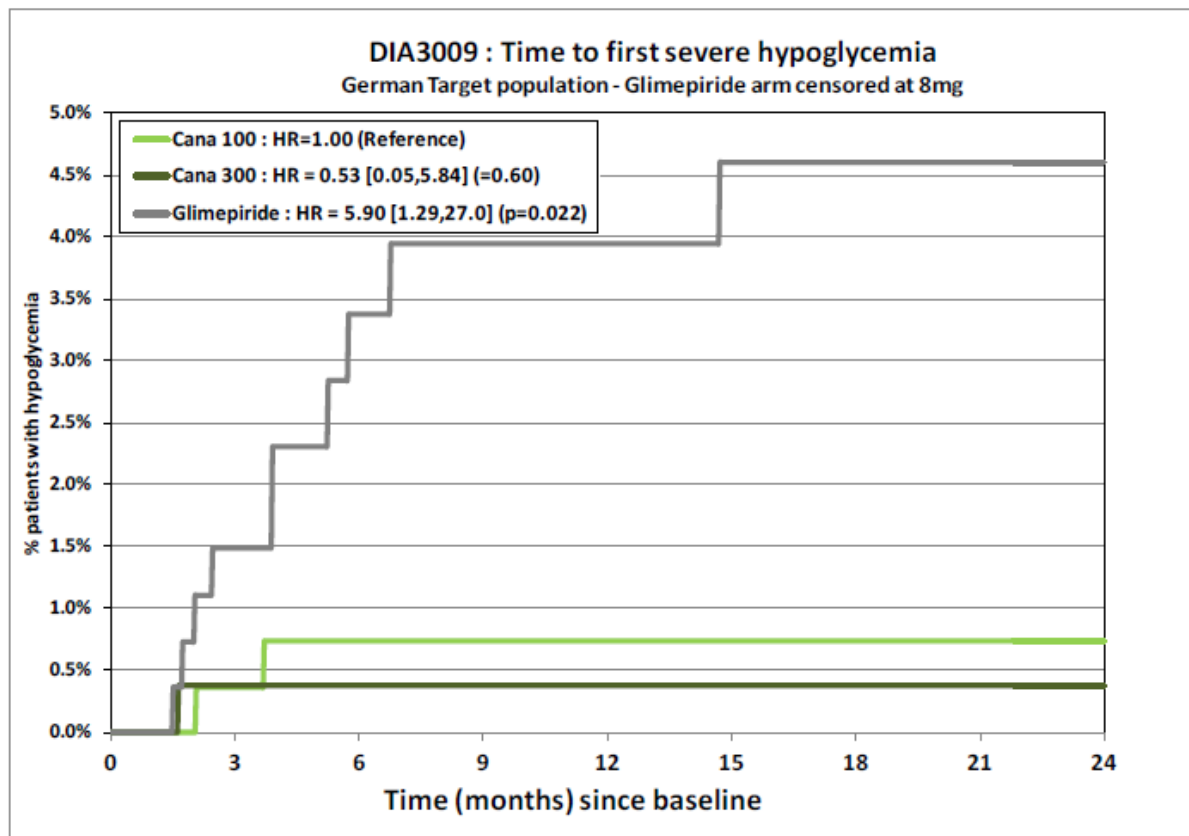
Wie Abbildung 2 zu entnehmen ist, korrespondiert der zeitliche Verlauf des Auftretens von symptomatischen Hypoglykämien mit dem beschriebenen Verlauf der Blutzuckersenkung. Dargestellt ist der kumulative Anteil von Patienten, bei denen mindestens eine symptomatische Hypoglykämie auftrat, jeweils in den Behandlungsarmen der Studie in verschiedenen Wochenabschnitten. Ein detaillierterer Zeitverlauf (z. B. in Form von Analysen unter Berücksichtigung des wiederholten Auftretens von Hypoglykämien im Zeitverlauf) lag nicht vor. Im Glimepiridarm traten vor allem in den ersten 18 Wochen symptomatische Hypoglykämien auf, in den nachfolgenden Wochenabschnitten war der prozentuale Anteil zusätzlicher Patienten mit Hypoglykämien im Vergleich zum vorherigen Wochenabschnitt jeweils vergleichsweise geringer. Unterstützend zeigt sich für die schweren Hypoglykämien, dass die erste schwere Hypoglykämie bei den meisten Patienten innerhalb der ersten 5 Monate (ca. 20 Wochen) auftrat und nur 2 Patienten ihre erste schwere Hypoglykämie nach Monat 6 hatten (Abbildung 3). In der Zusammenschau ist den beiden Abbildungen zu

entnehmen, dass der zwischen den Behandlungsgruppen beobachtete Unterschied im Auftreten von Hypoglykämien hauptsächlich auf die ersten Wochen der Studie zurückzuführen ist.



Symptomatische Hypoglykämien: hypoglykämische Ereignisse, basierend auf der Frage im CRF: „War die Hypoglykämie symptomatisch?“ Die Auswertung beruht auf der Zielpopulation aus der Studie DIA3009. Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, ob inwieweit Patienten mit der Dosisstufe 5 (8 mg Glimepirid; in Deutschland nicht zugelassene Dosierung) berücksichtigt wurden.

Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf des Anteils von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien in der Zielpopulation aus der Studie DIA3009



Schwere Hypoglykämien: hypoglykämische Ereignisse, bei denen Patienten die Hilfe einer anderen Person benötigten oder die in einen Anfall oder einen Bewusstseinsverlust resultierten. Hilfeleistungen aus Höflichkeit waren aus der Operationalisierung einer schweren Hypoglykämie ausgeschlossen.

Abbildung 3: Zeit bis zur ersten schweren Hypoglykämien in der Zielpopulation der Studie DIA3009

Berücksichtigung des Zulassungsstatus von Canagliflozin und Glimepirid

In der Studie DIA3009 wurde Canagliflozin in 2 fixen Dosen verabreicht: 100 mg/Tag und 300 mg/Tag. Dosisänderungen waren im Studienverlauf nicht vorgesehen. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 100 mg/Tag. Bei Patienten mit einer $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer $CrCl \geq 60 \text{ ml/min}$, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, kann die Dosis auf 300 mg/Tag erhöht werden [9]. Die initiale Gabe von 300 mg/Tag sowie die Gabe von 100 mg/Tag ohne die Möglichkeit einer Dosiserhöhung entsprechen somit nicht den Vorgaben der Fachinformation. Dieser Punkt wird vom pU diskutiert. Da die Studie bereits aus den oben geschilderten Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, wird die Argumentation des pU zur Relevanz der beiden Canagliflozinarme nicht weiter kommentiert.

Im Glimepiridarm der Studie erhielten über 30 % der Patienten Glimepirid in einer in Deutschland nicht zugelassenen Dosis von 8 mg/Tag (siehe Tabelle 8). Der pU führt

verschiedene Analysen durch, um die mögliche Verzerrung aufgrund der 8 mg-Dosis aufzuheben und die Robustheit der Ergebnisse darzustellen. Da die Studie bereits aus den oben geschilderten Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, wird die Argumentation des pU hinsichtlich der verschiedenen Analysen nicht weiter kommentiert.

Die Anfangsdosis von Glimepirid (1 mg/Tag) konnte in der Studie DIA3009 zunächst auf 2 mg/Tag erhöht werden. Die weitere Titration erfolgte in 2 mg-Schritten. Gemäß Fachinformation wird eine Anfangsdosis von 1 mg/Tag empfohlen, die entsprechend der glykämischen Situation schrittweise – in Intervallen von 1 bis 2 Wochen – auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden kann (empfohlene Maximaldosis: 6 mg/Tag). Es erscheint fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle Patienten geeignet ist. Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass im Verlauf der Titration eine Dosis von 3 mg/Tag oder 5 mg/Tag für einen Teil der Patienten die erforderliche Dosis für eine adäquate Blutzuckerkontrolle dargestellt hätte. Der pU adressiert das Glimepirid-Titrationsschema in Modul 4B. Dies wird jedoch nicht weiter kommentiert, da die Studie bereits aus den oben geschilderten Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Zusammenfassung

In der Studie DIA3009 gibt es zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Vorgabe von Blutzuckerzielwerten und den dadurch induzierten Therapiestrategien relevante Unterschiede. Während in den Canagliflozinarmen der Studie keine Blutzuckerzielwerte angestrebt wurden (die „Titration“ auf Zielwerte erfolgte ohne Dosisänderung lediglich zum Zweck der Verblindung) und eine fixe Dosierung eingesetzt wurde, erfolgte im Glimepiridarm eine algorithmisch vorgegebene Titration, die an normnahen Zielwerten orientiert war. Die erheblichen Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen wurden offenbar durch die einseitige Möglichkeit einer Zielwelterreichung für Glimepirid induziert. Für die wesentlichen Endpunkte der Studie DIA3009 (Hypoglykämien) korrespondiert der zeitliche Verlauf ihres Auftretens mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Die Ergebnisse der Studie DIA3009 können für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht herangezogen werden, da unklar bleibt, ob die beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder auf die Therapiestrategie zurückzuführen sind.

Studie DIA3006

Die Studie DIA3006 ist eine vom pU gesponserte randomisierte, doppelblinde, 4-armige Zulassungsstudie mit einer Dauer von 52 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle vorlag. Die Studie vergleicht die Gabe von Canagliflozin (in den beiden Dosierungen 100 und 300 mg/Tag) mit Sitagliptin (100 mg/Tag) sowie mit Placebo, wobei die Patienten des Placeboarms nach 26 Wochen ebenfalls Sitagliptin erhielten.

In allen 4 Behandlungsarmen sollte während des gesamten Studienverlaufs Metformin in einer protokollspezifizierten Dosis beibehalten werden.

Die Studie DIA3006 erlaubt keine Aussagen zum Vergleich von Canagliflozin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]) und ist daher zur Ableitung eines Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin nicht geeignet.

Der Ausschluss der Studie DIA3006 weicht vom Vorgehen des pU ab. Aus Sicht des pU gibt es eine spezielle Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen aufgrund des aus seiner Sicht erhöhten Hypoglykämierisikos der Sulfonylharnstoffe ungeeignet ist. Für diese Patientenpopulation benennt der pU Sitagliptin plus Metformin als alternative Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Patienten, die nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden können, jedoch als nicht relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet angesehen (siehe Abschnitt 2.9.3.1).

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.3.2.3.1 sowie 2.9.4.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)

Für die Fragestellung zu Canagliflozin plus Metformin legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Canagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Canagliflozin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab.

Der pU beansprucht einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Canagliflozin plus Metformin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff. Darüber hinaus beansprucht der pU für die Patientenpopulation, für die aus seiner Sicht Metformin plus Sulfonylharnstoff nicht in Frage kommt, einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Canagliflozin plus Metformin im Vergleich zur seiner alternativen Vergleichstherapie (Sitagliptin plus Metformin).

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4B, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.3.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Canagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) ermitteln lässt.

2.5 Fragestellung C: Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Canagliflozin (bis zum 10.01.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Canagliflozin (letzte Suche am 22.01.2014)
- Suche in Studienregistern zu Canagliflozin (letzte Suche am 13.01.2014)

Der Studienpool des pU besteht aus der Studie DIA3010. Es handelt sich dabei um eine vom pU gesponserte 3-armige Zulassungsstudie mit einer Studiendauer von 26 Wochen (Erweiterungsphase von 78 Wochen). Eingeschlossen waren Patienten, deren Blutzucker unter einer antidiabetischen Vortherapie (mit oder ohne antidiabetische Wirkstoffe) nicht ausreichend kontrolliert war. Die Studie vergleicht die Gabe von Canagliflozin (100 mg/Tag oder 300 mg/Tag) mit einer Placebogabe jeweils zusätzlich zur antidiabetischen Vorbehandlung. Nach Angaben des pU wurden in der Studie 22 Patienten mit einer Kombination von Canagliflozin bzw. Placebo und Sulfonylharnstoffen behandelt.

Die Studie DIA3010 erlaubt keinen Vergleich von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoffen mit Metformin plus Sulfonylharnstoffen. Daher wird die Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA anhand direkter Vergleiche nicht herangezogen.

Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Zwar stellt der pU zunächst die Studien- und Patientencharakteristika sowie das Verzerrungspotenzial auf Studienebene dar; in der weiteren Diskussion weist er jedoch darauf hin, dass es sich um eine placebokontrollierte Studie handelt und konstatiert die Notwendigkeit indirekter Vergleiche. Auf die Darstellung indirekter Vergleiche verzichtet der pU. Er begründet dies damit, dass die Anzahl der Patienten der Zielpopulation in der Studie zu gering ist, um eine ausreichende statistische Aussagekraft zu erreichen. Mit Verweis auf die Bewertung von Dapagliflozin [10] ist aus Sicht des pU zudem nicht mit der Identifizierung relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu rechnen. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

Das Vorgehen des pU zur Informationsbeschaffung und zur Festlegung des Studienpools ist in Abschnitt 2.9.4.2.3 kommentiert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4C, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.4.2.1 sowie 2.9.4.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)

Für die Fragestellung zu Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4C, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4C, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.4.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung C)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) ermitteln lässt.

2.6 Fragestellung D: Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt.

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Canagliflozin (bis zum 10.01.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Canagliflozin (letzte Suche am 22.01.2014)
- Suche in Studienregistern zu Canagliflozin (letzte Suche am 13.01.2014)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.01.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 09.01.2014)

Der Studienpool des pU besteht aus den Studien DIA3002 und DIA3010. Die Studie DIA3002 ist eine vom pU gesponserte 3-armige Zulassungsstudie mit einer Studiendauer von 52 Wochen. Eingeschlossen waren Patienten, deren Blutzucker unter einer Vortherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert war. Die Studie vergleicht die Gabe von Canagliflozin (100 mg/Tag oder 300 mg/Tag) mit einer Placebogabe jeweils zusätzlich zur fortgeführten Vortherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff. Eine Beschreibung der Studie DIA3010 findet sich unter Fragestellung C (Abschnitt 2.5.1).

Beide Studien (DIA3002 und DIA3010) erlauben keinen direkten Vergleich von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoffen mit Humaninsulin plus Metformin. Daher werden die beiden Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA anhand direkter Vergleiche nicht herangezogen.

Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Zwar stellt der pU für beide Studien zunächst die Studien- und Patientencharakteristika sowie das Verzerrungspotenzial auf Studienebene dar; in der weiteren Diskussion weist er jedoch darauf hin, dass es sich um placebokontrollierte Studien handelt. Er konstatiert daher die Notwendigkeit indirekter Vergleiche. Die Literaturrecherche des pU ergab jedoch keine relevanten Studien mit dem benötigten Brückenkompator. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

Das Vorgehen des pU zur Informationsbeschaffung und zur Festlegung des Studienpools ist in Abschnitt 2.9.5.2.3 kommentiert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4D, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.5.2.1 sowie 2.9.5.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D)

Für die Fragestellung zu Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin plus Metformin [Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist]) nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4D, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin plus Metformin [Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies entspricht dem Ergebnis des pU. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4D, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.5.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung D)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin [Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich]) ermitteln lässt.

2.7 Fragestellung E: Canagliflozin plus Insulin

2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung E)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt.

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Canagliflozin (bis zum 10.01.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Canagliflozin (letzte Suche am 22.01.2014)
- Suche in Studienregistern zu Canagliflozin (letzte Suche am 13.01.2014)

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden Studien oder Studien für einen indirekten Vergleich zu Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Er beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4E, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers.

2.7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung E)

Für die Fragestellung zu Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

2.7.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung E)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin plus Metformin [Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4E, Abschnitt 4.4 des Dossiers.

2.7.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung E)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin [Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich]) ermitteln lässt.

2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Canagliflozin ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien der in Tabelle 9 dargestellte Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 9: Canagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Monotherapie mit Canagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid^b)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Canagliflozin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid^b)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid^b) Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen	Zusatznutzen nicht belegt
D	Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)	Zusatznutzen nicht belegt
E	Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: Die vom pU gewählte Vergleichstherapie ist fett dargestellt. pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Die vom pU betrachteten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin ab. Der pU weist im Dossier darauf hin, dass weitere Kombinationstherapien zugelassen sind, verzichtet aber mit Verweis auf deren geringe Relevanz für die klinische Praxis auf die Einreichung von entsprechenden Modulen. Ein Zusatznutzen ist für diese Kombinationstherapien nicht belegt.

Diese Bewertung weicht von der des pU ab, der für die Indikation Canagliflozin plus Metformin (Fragestellung B) einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht. Zudem beansprucht der pU für diese Indikation einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Canagliflozin plus Metformin gegenüber der von ihm gewählten alternativen Vergleichstherapie Sitagliptin plus Metformin für eine Population von Patienten, für die nach seiner Ansicht Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.9.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4A bis 4E jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers.

Gemäß der Fachinformation kann Canagliflozin sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) eingesetzt werden [9]. Der pU bearbeitet 5 Fragestellungen zum Nachweis des Zusatznutzens und unterteilt diese wie folgt:

- Canagliflozin-Monotherapie (Fragestellung A)
- Canagliflozin plus Metformin (Fragestellung B)
- Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung C)
- Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung D)
- Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika (Fragestellung E)

Darüber hinaus weist der pU darauf hin, dass weitere Kombinationstherapien zugelassen sind: z. B. Kombinationen von Canagliflozin mit DPP-4-Inhibitoren, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten ohne Beteiligung von Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Insulin und Dreifachkombinationen, in der nur ein Wirkstoff aus der Gruppe Metformin/Sulfonylharnstoff/Insulin enthalten ist. Mit Bezug auf eine Analyse von Versichertendaten [3] verweist der pU auf die geringe Relevanz dieser Kombinationen für die klinische Praxis. Klinische Daten zur Untersuchung eines Zusatznutzens von Canagliflozin in den genannten Kombinationen liegen nach Angaben des pU nicht vor. Der pU verzichtet daher auf die Einreichung von Modulen zu diesen Kombinationen.

Nachfolgend werden die Angaben im Dossier zu den 5 Fragestellungen separat kommentiert, und zwar in den Abschnitten 2.9.2 (Fragestellung A), 2.9.3 (Fragestellung B), 2.9.4 (Fragestellung C), 2.9.5 (Fragestellung D) und 2.9.6 (Fragestellung E).

2.9.2 Kommentar zur Fragestellung A: Canagliflozin-Monotherapie

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung A bezieht sich auf die Anwendung von Canagliflozin in der Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen im Alter von mindestens 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird [9].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Aufgrund der Verwendung von Glimepirid im Studienprogramm von Canagliflozin wählt der pU von den beiden Sulfonylharnstoffen Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU schließt keine Studien zu Canagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]) ein. Dem pU wird hinsichtlich des Ausschlusses seiner Studien zu Canagliflozin gefolgt, obgleich die Studien zum Teil aus anderen Gründen auszuschließen sind, als vom pU angegeben.

Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Fragestellung werden daher nicht weiter kommentiert.

Ergänzender Kommentar

In Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4A (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) vergleicht der pU narrativ die Ergebnisse aus 5 placebokontrollierten Studien mit Glimepirid bzw. Glibenclamid mit den Ergebnissen aus 2 placebokontrollierten Canagliflozin-Studien. Er beabsichtigt damit, zumindest eine qualitative Einschätzung der Wirksamkeit von Canagliflozin als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorzunehmen. Auf Basis dieses Vergleichs sieht der pU einen Vorteil von Canagliflozin in der Monotherapie gegenüber Sulfonylharnstoffen. Eine einfache Gegenüberstellung von Effektschätzern für verschiedene Endpunkte erlaubt jedoch keine validen Schlussfolgerungen. Zudem schlossen – wie vom pU dargelegt – alle 7 Studien Patienten ohne Metformin-Unverträglichkeit nicht explizit aus. Es ist somit davon auszugehen, dass der überwiegende Teil der Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit ausweist und die Patienten somit nicht zulassungskonform behandelt wurden. Die Darstellung des pU ist insgesamt unzureichend, um Aussagen zum Zusatznutzen von Canagliflozin zu treffen.

2.9.3 Kommentar zur Fragestellung B: Canagliflozin plus Metformin

2.9.3.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung B bezieht sich auf die Anwendung von Canagliflozin zur Blutzuckerkontrolle in der Kombination mit Metformin bei Erwachsenen im Alter von mindestens 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Therapie mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [9].

Angaben zur Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA

Der pU benennt Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]). Von den beiden möglichen Sulfonylharnstoffen wählt der pU Glimepirid für die zweckmäßige Vergleichstherapie im Dossier aus, da dieser Wirkstoff im Studienprogramm zu Canagliflozin verwendet wurde.

Angabe einer alternativen Vergleichstherapie des pU

Der pU benennt Sitagliptin plus Metformin als alternative Vergleichstherapie und geht damit über die Festlegung des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]) hinaus. Aus Sicht des pU ist die alternative zweckmäßige Vergleichstherapie erforderlich, da es eine spezielle Patientenpopulation gibt, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nicht anwendbar ist. Der pU sieht die fehlende Eignung für eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen durch das seiner Ansicht nach erhöhte Risiko von Hypoglykämien gegeben, welches zu einer Eigen- oder Fremdgefährdung führe. Von dieser Gefährdung seien insbesondere ältere, allein lebende Menschen und Patienten betroffen, die aufgrund ihres Berufs nicht die Möglichkeit haben, eine regelmäßige und auf die verabreichte Sulfonylharnstoffmenge abgestimmte Nahrungsaufnahme zu gewährleisten. Für letztere sei eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zwar laut Fachinformation nicht strikt ausgeschlossen, jedoch nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis nicht zu empfehlen und damit nicht zweckmäßig, da Therapiealternativen – wie Canagliflozin und den aus Sicht des pU auf der gleichen Stufe der Therapieeskalation stehenden DPP-4-Inhibitoren – mit geringerem oder keinem intrinsischen Hypoglykämierisiko verfügbar seien.

Die vom pU definierte Patientenpopulation, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen zwar zugelassen aber aus seiner Sicht nicht zweckmäßig ist, stellt keine klar abgrenzbare Teilpopulation dar. Auch wenn Sulfonylharnstoffe für einzelne Patienten nicht infrage kommen, stellt dies die Eignung von Metformin plus Sulfonylharnstoff als zweckmäßige

Vergleichstherapie nicht in Frage. Der Abgrenzung dieser Teilpopulation innerhalb des Anwendungsgebiets von Canagliflozin plus Metformin wird deshalb nicht gefolgt.

Darüber hinaus macht der pU keine Angaben dazu, ob in der von ihm eingeschlossenen Studie DIA3006 zum Vergleich von Canagliflozin plus Metformin mit Sitagliptin plus Metformin ausschließlich Patienten eingeschlossen waren, bei denen Sulfonylharnstoffe aus den von ihm genannten Gründen nicht eingesetzt werden können.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) herangezogen.

Die vom pU definierte Teilpopulation von Patienten, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen aus seiner Sicht nicht infrage kommt, wird als nicht eindeutig abgrenzbare Teilpopulation im Anwendungsgebiet angesehen und daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

2.9.3.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B)

2.9.3.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist, den Zusatznutzen der Kombination Canagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glimepirid oder Glibenclamid]) sowie gegenüber einer vom pU genannten alternativen Vergleichstherapie (Sitagliptin plus Metformin) zu bewerten. Der pU nimmt die Bewertung auf Grundlage von RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen vor.

Patientenpopulation

In der Indikation Canagliflozin plus Metformin unterscheidet der pU zwischen 2 Patientenpopulationen:

- 1) Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]) plus Metformin geeignet ist
- 2) Patienten, für die Sulfonylharnstoffe als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind und für die aus Sicht des pU eine abweichende Vergleichstherapie (Sitagliptin plus Metformin) notwendig ist

Der Aufteilung des Anwendungsgebiets durch den pU unter Abgrenzung der unter 2) genannten Patientenpopulation wird nicht gefolgt. Eine Begründung ist Abschnitt 2.9.3.1 zu entnehmen. Diese Teilpopulation wird in der Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Der pU beschreibt die relevante Patientenpopulation in seiner Fragestellung sowie den Einschlusskriterien zunächst als Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in Kombination mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Die betrachtete Population soll Patienten mit einer $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer $CrCl \geq 60 \text{ ml/min}$ umfassen. Für die vom pU eingeschlossene Studie DIA3009 schränkt er die Zielpopulation unter Berücksichtigung der Fachinformationen von Canagliflozin und Metformin weiter ein: er schließt zusätzlich Patienten aus seiner Bewertung aus, die Schleifendiuretika erhielten oder mehr als 3000 mg Metformin sowie Metformin in einer retardierten Formulierung (in Deutschland nicht zugelassen) einnahmen (Modul 4B, Abschnitt 4.2.5.1). Der pU gibt kein Kriterium für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle an. Sein Vorgehen legt nahe, dass er dieses aus den Einschlusskriterien seiner Studien ableitet.

Die vom pU vorgenommenen Einschränkungen zur Definition der Zielpopulation sind nachvollziehbar.

Intervention

Die Einschlusskriterien des pU beziehen sich auf Patienten die Canagliflozin in einer Tagesdosis von 100 mg oder 300 mg erhielten. Dabei berücksichtigt der pU zwar in der Beschreibung seiner Fragestellung, nicht jedoch in der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien, dass die Behandlung laut Fachinformation [9] mit einer Tagesdosis Canagliflozin von 100 mg begonnen werden soll, und die Tagesdosis auf 300 mg erhöht werden kann.

Vergleichstherapie

Der pU schließt Studien mit der Vergleichstherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ein. Von den genannten Sulfonylharnstoffen wählt der pU Glimepirid zur Bewertung des Zusatznutzens aus. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Darüber hinaus schließt der pU Studien mit Sitagliptin plus Metformin als Komparator ein. Wie in Abschnitt 2.9.3.1 dargelegt, sind Studien mit Sitagliptin plus Metformin als Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Endpunkte

Mit Ausnahme des Endpunkts Gewichtsveränderung sind die vom pU in seiner Fragestellung (Modul 4B Abschnitt 4.2.2) genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung des Endpunkts Gewichtsveränderung siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [11]. Der pU hat für die vorliegende Bewertung keine neuen relevanten Argumente zur Berücksichtigung des Endpunkts Gewichtsveränderung geliefert.

Den Endpunkt Blutdrucksenkung stuft der pU als Surrogatendpunkt ein. Der pU hat für die vorliegende Bewertung keine relevanten Argumente zur Berücksichtigung genannt.

2.9.3.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.9.3.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.3.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit. Dem pU wird hinsichtlich des Ausschlusses seiner Studien zu Canagliflozin gefolgt, obgleich die Studien zum Teil aus anderen Gründen auszuschließen sind, als vom pU angegeben.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen und PharmNet.Bund – Arzneimittel-Informationssystem durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Canagliflozin plus Metformin identifiziert.

2.9.3.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1) des Dossiers.

In Abschnitt 4.2.5.1 von Modul B verweist der pU auf verschiedene Nutzenbewertungen (Sitagliptin, Linagliptin, Saxagliptin und Vildagliptin [12], [13], [8], [14]), für die aus Sicht des pU Studien mit einem analogen Studiendesign wie das der Studie DIA3009 vorlagen.

Der pU vergleicht die Studie DIA3009 insbesondere mit der Sitagliptinstudie P803, die in der Nutzenbewertung von Sitagliptin [8] zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurde. Er stellt dar, dass in den Studien P803 und DIA3009 seiner Ansicht nach vergleichbare Differenzen zwischen den HbA1c-Verläufen von Sitagliptin bzw. Canagliflozin und dem jeweiligen Glimepiridarm der Studien vorlagen. Für die Sitagliptinstudie habe das Institut daraus gefolgert, dass in der Studie keine unterschiedlichen Therapiestrategien vorliegen. Entsprechend ergäben sich auch für Canagliflozin keine Hinweise auf einen erheblichen Einfluss der potenziell unterschiedlichen Therapien; vielmehr seien die Ergebnisse auf die unterschiedlichen Medikamente zurückzuführen.

Die Argumentation des pU ist nicht stichhaltig. Es ist zunächst richtig, dass die HbA1c-Werte in beiden genannten Studien (DIA3009 und P803) unter Glimepirid zunächst stärker gesenkt wurden als unter den Interventionen (Canagliflozin plus Metformin bzw. Sitagliptin plus Metformin) und sich im Studienverlauf Annäherungen der Kurven zeigten. Diese stärker ausgeprägte Senkung des HbA1c-Wertes in den Glimepiridarmen in den ersten Studienwochen ist in beiden Studien vermutlich darauf zurückzuführen, dass im Glimepiridarm – nicht aber in den Canagliflozinarmen bzw. im Sitagliptinarm – eine Dosistitration möglich war. Wie aus Tabelle 10 hervorgeht waren die Vorgaben zur Titration in der Studie DIA3009 straffer als in der Studie P803: So war die Therapie im Glimepiridarm der Studie DIA3009 auf das Erreichen eines konkreten normnahen Zielwerts ausgerichtet (Nüchternplasmaglukosewert ≤ 110 mg/dl). Zudem sollten Dosiserhöhungen für Patienten bereits auch dann erfolgen, wenn die Hälfte der gemessenen Nüchternplasmaglukosewerte unter 110 mg/dl und damit im Normbereich lagen. In der Sitagliptinstudie P803 lag die Dosistitration – basierend auf den vom Patienten gemessenen Blutzuckerwerten – im Ermessen des Arztes und sollte gemäß seiner üblichen Praxis erfolgen. Übergeordnet bestand das Ziel, die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, einen HbA1c-Zielwert von $\leq 6,5$ % zu erreichen. Entsprechend war die Absenkung des HbA1c zu Beginn der Sitagliptinstudie nicht so

ausgeprägt wie in der Studie DIA3009 und die maximale Differenz im HbA1c-Wert zwischen dem Gliptin- und dem Sulfonylharnstoffarm lag in der Studie P803 unterhalb der für Canagliflozin (0,13 Prozentpunkte in der Studie P803 vs. 0,26 Prozentpunkte in der Studie DIA3009). Insgesamt wurden deshalb die Ergebnisse der Studie P803 als interpretierbar eingestuft und für die Nutzenbewertung von Sitagliptin herangezogen [8].

Unabhängig davon ist für die Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien der zeitliche Verlauf dieser Ereignisse wesentlich, da sich der HbA1c-Wert über den Verlauf der Studie ändert. Für Hypoglykämien ist den vorgelegten Unterlagen zu entnehmen, dass der zeitliche Verlauf des Auftretens von symptomatischen oder schweren Hypoglykämien mit dem HbA1c-Verlauf korrespondiert (siehe Abschnitt 2.4.1). Detaillierte zeitliche Verläufe zum Auftreten von Hypoglykämien in den ersten Wochen der Studie (z. B. unter Berücksichtigung des wiederholten Auftretens von Hypoglykämien im Zeitverlauf) liegen nicht vor.

Insgesamt ist die Studie DIA3009 aus den genannten Gründen (siehe auch Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Bewertung) nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Canagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen. Die weiteren Ausführungen des pU zum Glimepirid-Titrationsschema sowie zur zulassungskonformen Anwendung von Canagliflozin und Glimepirid werden daher nicht weiter kommentiert.

Tabelle 10: Vergleich Titrationskriterien und maximale Differenz im HbA1c-Wert in den Behandlungsarmen der zu Woche 18 in den Studien DIA3009 und P803

Kriterium	DIA3009 (Canagliflozin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin)	P803 (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin)
Titration, Dosiserhöhung von Glimepirid	▪ Anfangsdosis: 1 mg/Tag Glimepirid (Dosisstufe 1) ▪ Dosiserhöhungen waren im Studienverlauf in folgenden Schritten möglich: ▫ Dosisstufe 2: 2 mg/Tag ▫ Dosisstufe 3: 4 mg/Tag ▫ Dosisstufe 4: 6 mg/Tag ▫ Dosisstufe 5: 8 mg/Tag^a je nach Zulassung im jeweiligen Land waren 6 oder 8 mg die maximale Dosierung vorgegeben^a	▪ Anfangsdosis: 1 mg/Tag Glimepirid ▪ Dosiserhöhung in den ersten 18 Wochen zunächst auf 2 mg und dann in Schritten von 1 oder 2 mg möglich (Maximaldosis: 6 mg/Tag).
Entscheidungsbasis für eine Dosiserhöhung	▪ ≥ 50 % der vom Patienten gemessenen Nüchternplasmaglukosewerte (≥ 3 Messungen waren empfohlen) > 110 mg/dl (> 6 mmol/l) in den 2 Wochen vor einer Visite und ▪ in diesem Zeitraum keine Hypoglykämien, die nach Ansicht des Prüfarztes eine Dosiserhöhung ausschlossen	▪ Dosiserhöhungen erfolgten basierend auf den vom Patienten gemessenen Blutzuckermesswerten nach Ermessen des Studienarztes. ▪ Ziel der Dosistitration war es, die Wahrscheinlichkeit zu maximieren, dass ein HbA1c-Wert $\leq 6,5$ % erreicht wird.
Differenz HbA1c-Wert Intervention vs. Kontrolle zu Woche 18	0,26 % ^a	0,13 % ^b
a: Eigene Berechnung aus den Angaben in Modul 4B, Abbildung 4-3. Das Konfidenzintervall konnte mangels Angaben nicht berechnet werden. b: Angabe aus [8]. Das Konfidenzintervall konnte mangels Angaben nicht berechnet werden. HbA1c: Hämoglobin A1c		

2.9.3.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

2.9.3.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin herangezogen.

2.9.3.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin herangezogen.

2.9.3.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin herangezogen.

2.9.3.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.3.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4B auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitt 2.4.1). Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

2.9.3.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin vor. Die Aussagen im Dossier zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beziehen sich ausschließlich auf die für die Bewertung nicht geeigneten Studien DIA3009 und DIA3006.

Auf Basis der Studie DIA3009 beansprucht pU für Canagliflozin plus Metformin gegenüber Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Auf Basis der Studie DIA3006 beansprucht der pU für die Patientenpopulation, für die aus seiner Sicht Metformin plus Sulfonylharnstoff nicht in Frage kommt, einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Canagliflozin plus Metformin gegenüber Sitagliptin plus Metformin.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, da die Studien DIA3009 und DIA3006 nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

2.9.3.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.3.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin eingesetzt.

2.9.3.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin herangezogen.

2.9.3.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

Im Abschnitt „Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß“ des Moduls B (Abschnitt 4.4.2) merkt der pU an, dass das langfristige kardiovaskuläre Profil von Canagliflozin derzeit in 2 weiteren placebokontrollierten Studien untersucht wird. Er bezieht sich dabei auf die beiden Studien CANVAS und CANVAS-R mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem erhöhtem kardiovaskulären Risiko. In diesen Studien wird Canagliflozin versus Placebo zusätzlich zu einer stabilen blutzuckersenkenden Therapie (CANVAS) bzw. einer blutzuckersenkenden und einer kardiovaskulären Therapie (CANVAS-R) untersucht [15-19]. Bis Ende 2017 sollen laut pU die Studie CANVAS beendet sein und für die Studie CANVAS-R erste Ergebnisse vorliegen.

2.9.3.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu einem Surrogatendpunkt (Blutdruckänderung) und beschreibt in Modul 4B (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesem Endpunkt Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht kommentiert.

2.9.4 Kommentar zur Fragestellung C: Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff

2.9.4.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3C, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3C (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung C bezieht sich auf die Anwendung von Canagliflozin zur Blutzuckerkontrolle in der Kombination mit Sulfonylharnstoff bei Erwachsenen im Alter von mindestens 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Therapie mit Sulfonylharnstoff zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [9].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Von den beiden möglichen Sulfonylharnstoffen wählt der pU Glimepirid für die zweckmäßige Vergleichstherapie im Dossier aus, da dieser Wirkstoff im Studienprogramm zu Canagliflozin verwendet wurde.

Für die vorliegende Bewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]) herangezogen.

2.9.4.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4C)

2.9.4.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es den Zusatznutzen der Kombination Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glimepirid oder Glibenclamid]) zu bewerten. Der pU nimmt die Bewertung auf Grundlage von RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen vor.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation des pU besteht aus Erwachsenen im Alter von mindestens 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoff in Kombination mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Die betrachtete Population umfasst Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min.

Aus seinen Angaben in Modul 4C geht nicht hervor, ob er die relevante Patientenpopulation (analog zu Modul 4B) gemäß der zulassungskonformen Gabe von Canagliflozin und Metformin weiter einschränkt, und beispielsweise zusätzlich Patienten, die Schleifendiuretika erhielten oder mehr als 3000 mg/Tag Metformin sowie Metformin in einer retardierten Formulierung (in Deutschland nicht zugelassen) einnahmen, aus seiner Bewertung ausschließt.

Der pU gibt kein Kriterium für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle an. Sein Vorgehen legt nahe, dass er dieses aus den Einschlusskriterien seiner Studien ableitet.

Intervention

Die Einschlusskriterien des pU beziehen sich auf Patienten die Canagliflozin in einer Tagesdosis von 100 mg oder 300 mg erhielten. Dabei berücksichtigt der pU zwar in seiner Fragestellung, nicht jedoch in der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien, dass die Behandlung laut Fachinformation [9] mit einer Tagesdosis Canagliflozin von 100 mg begonnen werden soll, und die Tagesdosis auf 300 mg erhöht werden kann.

Vergleichstherapie

Der pU schließt Studien mit der Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ein. Von den genannten Sulfonylharnstoffen wählt der pU Glimepirid zur Bewertung des Zusatznutzens aus. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Endpunkte

Mit Ausnahme des Endpunkts Gewichtsveränderung sind die vom pU in seiner Fragestellung (Modul 4C Abschnitt 4.2.2) genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung des Endpunkts Gewichtsveränderung siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [11]. Der pU hat für die vorliegende Bewertung keine neuen relevanten Argumente zur Berücksichtigung des Endpunkts Gewichtsveränderung geliefert.

Den Endpunkt Blutdrucksenkung stuft der pU als Surrogatendpunkt ein. Der pU hat für die vorliegende Bewertung keine relevanten Argumente zur Berücksichtigung genannt.

2.9.4.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.5.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.9.4.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.4.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit. Dem pU wird hinsichtlich des Ausschlusses seiner Studien zu Canagliflozin gefolgt, obgleich die Studien zum Teil aus anderen Gründen auszuschließen sind, als vom pU angegeben.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vom pU identifiziert wurde.

2.9.4.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU besteht aus der Studie DIA3010. Die Studie DIA3010 ist eine vom pU gesponserte placebokontrollierte Zulassungsstudie mit Patienten, deren Blutzucker unter der bisherigen antidiabetischen Vortherapie (mit oder ohne antidiabetische Wirkstoffe) nicht ausreichend kontrolliert war. Die Patienten erhielten zusätzlich zur antidiabetischen Vorbehandlung eine fixe Tagesdosis von 100 mg oder 300 mg Canagliflozin bzw. Placebo. Für diese Studie stellt der pU die Studien- und Patientencharakteristika sowie das Verzerrungspotenzial auf Studienebene dar (Modul 4C, Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2).

Nach Angaben des pU wurden in der Kombination mit Sulfonylharnstoff in der Studie insgesamt 22 Patienten behandelt. Von diesen entsprachen laut pU 14 Patienten der Zielpopulation, wobei unklar ist, ob der pU die gleiche Definition für die Zielpopulation verwendet wie in Modul 4B und beispielsweise Patienten ausschließt, die Schleifendiuretika erhielten. Von den 14 Patienten wurden 3 Patienten mit 100 mg Canagliflozin, 4 Patienten mit 300 mg Canagliflozin und 7 Patienten mit Placebo jeweils als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff behandelt.

Der pU stellt fest, dass es sich bei der Studie DIA3010 um eine placebokontrollierte Studie handelt. Daher sind aus Sicht des pU indirekte Vergleiche notwendig, um den Zusatznutzen von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoffe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin plus Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]) abzuleiten.

Auf die Darstellung indirekter Vergleiche verzichtet der pU. Dies begründet er damit, dass auf der Canagliflozinseite bei der gegebenen Stichprobengröße von 14 Patienten die statistische Aussagekraft gering ist. Für Studien auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechnet der pU nicht mit der Identifizierung relevanter Studien. Eine eigene Suche führt der pU nicht durch. Er verweist allerdings auf die Nutzenbewertung von Dapagliflozin [10], in der ebenfalls im Rahmen indirekter Vergleiche die beiden Studien DeFronzo 1995 [20] und Goldstein 2003 [21] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert wurden. In der Studie Fronzo 1995 erhielten die Patienten eine nicht zulassungskonforme Dosierung von Glibenclamid (20 mg täglich, nichtmikronisierte Form); die 18-wöchige Studie Goldstein 2003 erfüllte das Kriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht. Da weder relevante direktvergleichende Studien noch Studien für einen indirekten Vergleich vorlagen, beansprucht der pU für die Fragestellung Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff keinen Zusatznutzen.

Es ist richtig, dass die Studie DIA3010 nicht geeignet ist, um einen Zusatznutzen von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoffen gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoffen im direkten Vergleich abzuleiten. Auch die separate Betrachtung der Patienten, die eine Therapie mit Sulfonylharnstoff als Vorbehandlung erhalten haben (und in der Studie entweder zusätzlich Canagliflozin oder Placebo erhalten) erlaubt keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff.

Die Einschätzung des pU zur geringen Aussagekraft eines indirekten Vergleichs mit insgesamt 3 und 4 Patienten in den beiden Canagliflozinarmen und 7 Patienten im Placeboarm auf der Canagliflozinseite ist ebenfalls nachvollziehbar.

Eine weiterführende Untersuchung der Relevanz dieser Studie hinsichtlich anderer Faktoren wie die zulassungskonforme Gabe von Canagliflozin erübrigt sich.

2.9.4.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Der pU stellt daher keine Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens in dieser Fragestellung dar.

2.9.4.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff herangezogen.

Allerdings identifiziert der pU eine Studie (DIA3010), die aus seiner Sicht für einen indirekten Vergleich geeignet wäre. Er führt jedoch mit dieser aus den in Abschnitt 2.9.4.2.3 genannten Gründen keinen indirekten Vergleich durch. Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

2.9.4.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff herangezogen.

2.9.4.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff herangezogen.

2.9.4.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.4.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4C (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU verzichtet auf die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise, da er keine Nachweise zum Nutzen oder Zusatznutzen vorlegen konnte.

2.9.4.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU erläutert, dass keine relevanten Ergebnisse zum Zusatznutzen von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorliegen. Der pU beansprucht für diese Kombination daher keinen Zusatznutzen. Entsprechend nennt er auch keine Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Der Einschätzung des pU wird gefolgt.

2.9.4.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.4.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff eingesetzt.

2.9.4.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff herangezogen.

2.9.4.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.9.4.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU beschreibt in Modul 4C (Abschnitt 4.5.4), warum anhand des Surrogatendpunkts Blutdrucksenkung aus seiner Sicht Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Da der pU in seiner Nutzenbewertung keine relevante Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff vorlegt, werden seine Angaben zur Verwendung von Surrogatendpunkten nicht kommentiert.

2.9.5 Kommentar zur Fragestellung D: Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

2.9.5.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3D, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3D (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung D bezieht sich auf die Anwendung von Canagliflozin zur Blutzuckerkontrolle in der Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei Erwachsenen im Alter von mindestens 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Humaninsulin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie ohne weitere Konkretisierung. Den Hinweis des G-BA, dass nur Humaninsulin anzuwenden ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist, lässt der pU unberücksichtigt.

Für die vorliegende Bewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin [Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist]) herangezogen.

2.9.5.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4D)

2.9.5.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4D (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen der Kombination Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin) zu bewerten, wobei er den Hinweis des G-BA, dass nur Humaninsulin anzuwenden ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist, der pU unberücksichtigt lässt. Der pU nimmt die Bewertung auf Grundlage von RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen vor.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation des pU besteht aus Erwachsenen im Alter von mindestens 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff in Kombination mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend

kontrolliert. Die betrachtete Population umfasst Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min.

Aus seinen Angaben in Modul 4D geht nicht hervor, ob er die relevante Patientenpopulation (analog zu Modul 4B) gemäß der zulassungskonformen Gabe von Canagliflozin und Metformin weiter einschränkt, und beispielsweise zusätzlich Patienten, die Schleifendiuretika erhielten oder mehr als 3000 mg/Tag Metformin sowie Metformin in einer retardierten Formulierung (in Deutschland nicht zugelassen) einnahmen, aus seiner Bewertung ausschließt.

Der pU gibt kein Kriterium für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle an. Sein Vorgehen legt nahe, dass er dieses aus den Einschlusskriterien seiner Studien ableitet.

Intervention

Die Einschlusskriterien des pU beziehen sich auf Patienten, die Canagliflozin in einer Tagesdosis von 100 mg oder 300 mg erhielten. Dabei berücksichtigt der pU zwar in seiner Fragestellung, nicht jedoch in der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien, dass die Behandlung laut Fachinformation [9] mit einer Tagesdosis Canagliflozin von 100 mg begonnen werden soll, und die Tagesdosis auf 300 mg erhöht werden kann.

Vergleichstherapie

Die Kommentierung der Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt 2.9.5.1.

Endpunkte

Mit Ausnahme des Endpunkts Gewichtsveränderung sind die vom pU in seiner Fragestellung (Modul 4D Abschnitt 4.2.2) genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung des Endpunkts Gewichtsveränderung siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [11]. Der pU hat für die vorliegende Bewertung keine neuen relevanten Argumente zur Berücksichtigung des Endpunkts Gewichtsveränderung geliefert.

Den Endpunkt Blutdrucksenkung stuft der pU als Surrogatendpunkt ein. Der pU hat für die vorliegende Bewertung keine relevanten Argumente zur Berücksichtigung genannt.

2.9.5.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4D (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.6.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.9.5.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.5.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4D (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit. Dem pU wird hinsichtlich des Ausschlusses seiner Studien zu Canagliflozin gefolgt, obgleich die Studien zum Teil aus anderen Gründen auszuschließen sind, als vom pU angegeben.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vom pU identifiziert wurde.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT nach dem zu bewertenden Arzneimittel in durchgeführt.

Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU zu Studien mit Canagliflozin gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich hat der pU eine separate Recherche in bibliografischen Datenbanken zu Humaninsulin oder Insulinanaloga in Kombination mit Metformin durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU hat in MEDLINE und EMBASE die Suche mit der Limitierung auf „Humans“ eingeschränkt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete Publikationen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Humaninsulin oder Insulinanaloga in Kombination mit Metformin durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum indirekten Vergleich ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum indirekten Vergleich ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pU identifiziert wurde.

2.9.5.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4D (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU besteht aus den Studien DIA3002 und DIA3010. Die beiden Studien und der Umgang des pU mit ihnen werden nachfolgend beschrieben.

Die Studie DIA3002 ist eine vom pU gesponserte placebokontrollierte Zulassungsstudie mit Patienten, deren Blutzucker unter einer Vortherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert war. Die Patienten erhielten zusätzlich zu dieser Vorbehandlung

Canagliflozin in einer fixen Tagesdosis von 100 mg oder 300 mg Canagliflozin bzw. Placebo. Für diese Studie stellt der pU die Studien- und Patientencharakteristika sowie das Verzerrungspotenzial auf Studienebene dar (Modul 4D, Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2) dar.

Eine Beschreibung der vom pU ebenfalls herangezogenen Studie DIA3010 ist Abschnitt 2.9.4.2.3.2 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Der pU stellt fest, dass es sich bei beiden Studien DIA3002 und DIA3010 um placebokontrollierte Studien handelt.

Dieser Einschätzung wird gefolgt. Für beide Studien gilt, dass die Betrachtung der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoffen als Vorbehandlung einnahmen (und in der Studie entweder zusätzlich Canagliflozin oder Placebo erhielten) keinen Vergleich von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Humaninsulin plus Metformin bzw. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist, erlaubt. Der direkte Vergleich lässt sich anhand der Studie DIA3010 auch nicht darstellen, indem im Canagliflozinarm die Patienten herangezogen werden, welche mit Metformin plus Sulfonylharnstoff vorbehandelt waren, und im Placeboarm die Patienten, welche mit Humaninsulin plus Metformin vorbehandelt waren, da dadurch Patienten aus unterschiedlichen Populationen verglichen würden. Eine weiterführende Untersuchung der Relevanz dieser Studie hinsichtlich anderer Faktoren wie die zulassungskonforme Gabe von Canagliflozin erübrigt sich.

Indirekte Vergleich führt der pU nicht durch, da seine Recherche keine relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin (nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) gegenüber dem Brückenkompator Metformin plus Sulfonylharnstoff ergeben hat. Nach Angaben des pU liegen somit weder direktvergleichende Studien noch relevante Studien für einen indirekten Vergleich vor, die zur Ableitung eines Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind. Er beansprucht in dieser Fragestellung keinen Zusatznutzen von Canagliflozin.

2.9.5.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff vor. Der pU stellt daher keine Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens in dieser Fragestellung dar.

2.9.5.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU identifiziert 2 Studien (DIA3002 und DIA3010) mit Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff, die aus seiner Sicht für einen indirekten Vergleich geeignet wären. Er identifiziert jedoch keine Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleich zu dem benötigten Brückenkomparator. Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert. Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff herangezogen.

2.9.5.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff herangezogen.

2.9.5.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff herangezogen.

2.9.5.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.5.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4D (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU verzichtet auf die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise, da aus seiner Sicht keine relevanten Studien zur Durchführung eines direkten Vergleichs vorliegen bzw. für einen indirekten Vergleich keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleich zu dem benötigten Brückenkomparator identifiziert werden konnten.

2.9.5.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4D (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU erläutert, dass zum Zusatznutzen von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine relevanten Ergebnisse vorliegen. Entsprechend nennt er auch keine Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Der Einschätzung des pU wird gefolgt.

2.9.5.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.5.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff eingesetzt.

2.9.5.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff herangezogen.

2.9.5.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.9.5.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU beschreibt in Modul 4D (Abschnitt 4.5.4), warum anhand des Surrogatendpunkts Blutdruckänderung aus seiner Sicht Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Da der pU in seiner Nutzenbewertung keine relevante Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff vorlegt, werden seine Angaben zur Verwendung von Surrogatendpunkten nicht kommentiert.

2.9.6 Kommentar zur Fragestellung E: Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung E bezieht sich auf die Anwendung von Canagliflozin zur Blutzuckerkontrolle in der Kombination mit Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum bei Erwachsenen im Alter von mindestens 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Therapie mit Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [9].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat Metformin plus Humaninsulin (nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU verzichtet auf den Zusatz „gemäß Fachinformation“ folgt aber ansonsten der Festlegung des G-BA.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU schließt keine Studie zur Bestimmung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ein. Dem pU wird hinsichtlich des Ausschlusses seiner Studien zu Canagliflozin gefolgt, obgleich die Studien zum Teil aus anderen Gründen auszuschließen sind, als vom pU angegeben.

Der pU beansprucht für die Fragestellung E keinen Zusatznutzen. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Fragestellung werden daher nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt worden. Laut Fachinformation [9] kann Canagliflozin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter zur Blutzuckerkontrolle angewendet werden. Dabei ist die Anwendung in Monotherapie als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten angezeigt, bei denen Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht angewendet werden kann. Canagliflozin kann auch mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin in Ergänzung zu Diät und Bewegung kombiniert werden. Die Zielpopulation teilt der pU in 5 Fragestellungen auf:

- A Patienten mit Canagliflozin-Monotherapie, bei denen eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird (Bezeichnung: Monotherapie mit Canagliflozin).
- B Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin und Metformin, wenn Metformin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Bezeichnung: Canagliflozin plus Metformin).
- C Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin und einem Sulfonylharnstoff, wenn Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Bezeichnung: Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff).
- D Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin, Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn Metformin und Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Bezeichnung: Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff).
- E Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin und Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika, wenn Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika (OAD) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Bezeichnung: Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika).

Die Aufteilung in die 5 Fragestellungen ist im Grunde nachvollziehbar, deckt jedoch nicht das komplette Zulassungsgebiet ab. Gemäß Fachinformation sind weitere Kombinationen mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich, zu denen der pU keine Angaben macht (z. B. Canagliflozin in Kombination mit DPP-4-Inhibitoren).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Canagliflozin eine therapeutische Verbesserung mit sich bringe, da der Blutdruck unter der Therapie gesenkt werden könne. Daneben leiden bisher behandelte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 insbesondere unter Gewichtszunahme und Hypoglykämien. Verbesserungen in diesen Bereichen durch Canagliflozin steigern laut pU das Wohlbefinden der Patienten und damit auch die Therapieadhärenz.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU legt zur Ermittlung der Prävalenz eine Auswertung des Bundesversicherungsamtes zu Grunde, die im Rahmen des Risikostrukturausgleichs für alle in der GKV versicherten Personen erhoben wurden. 2011 wurden hier 6 492 122 GKV-Patienten mit Diabetes berichtet [22]. Der pU nimmt einen Anteil von 95 % Diabetes mellitus Typ 2 an [23] und errechnet auf Basis von 69 637 000 GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2013 [24] somit eine Prävalenz von 8,86 % Diabetes mellitus Typ 2 Patienten in der GKV als obere Grenze einer Spanne. Die untere Grenze der Prävalenzschätzung entnimmt der pU einer Publikation von Wilke et al. 2013 [25], die auf der Auswertung eines Datensatzes von Versicherten der Techniker Krankenkasse basiert (5,48 %).

Zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation in den verschiedenen Fragestellungen beauftragte der pU eine Analyse von Abrechnungsdaten einer Gruppe von Betriebskrankenkassen für das Jahr 2011. Die Stichprobe umfasst 191 252 Diabetes mellitus Typ 2-Patienten. In diese Auswertung wurden auch Patienten unter 18 Jahren und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen einbezogen.

Auf Basis dieses Datensatzes wählte der pU folgende Patientengruppen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation in den einzelnen Fragestellungen (Operationalisierung):

- A Für die Indikation „Monotherapie mit Canagliflozin“ wertet der pU die Anzahl der Patienten, die zurzeit mit Monotherapie ohne Metformin, ohne Insulin und ohne GLP-1-Agonisten behandelt werden.
- B Für die Indikation „Canagliflozin plus Metformin“ wertet der pU die Anzahl der Patienten, die mit Zweifach-Kombinationstherapie (einschließlich GLP-1-Agonisten) auf Basis von Metformin ohne Insulin behandelt werden.
- C Für die Indikation „Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff“ wertet der pU die Anzahl Patienten die im Rahmen einer Zweifach-Kombinationstherapie (einschließlich GLP-1-Agonisten) mit Sulfonylharnstoffen und einem weiteren OAD ohne Metformin behandelt wurden.
- D Für die Indikation „Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff“ wertet der pU die Anzahl der Patienten, die im Rahmen einer Dreifach-Kombinationstherapie (einschließlich GLP-1-Agonisten) auf Basis von Metformin und Sulfonylharnstoffen mit einem weiteren OAD behandelt wurden.
- E Für die Indikation „Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika“ wertet der pU die Anzahl der Patienten, die mit einer Kombinationstherapie (einschließlich GLP-1-Agonisten) mit Insulin behandelt werden.

Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Fragestellung ^a	Indikation	Operationalisierung des pU	Anteil an allen Diabetes Typ 2-Patienten (in %) ^b	GKV-Patienten in der Zielpopulation ^c
A	Monotherapie mit Canagliflozin	Monotherapie ohne Metformin, ohne Insulin und ohne GLP-1-Agonisten	5,8	221 328–357 802
B	Canagliflozin plus Metformin	Metformin + weiteres OAD / GLP-1-Agonisten	9,8	373 968–604 562
C	Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff	Sulfonylharnstoff + weiteres OAD (ohne Metformin) / GLP-1-Agonisten	0,4	15 264–24 676
D	Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff + weiteres OAD / GLP-1-Agonisten	0,9	34 344–55 521
E	Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum	Kombinationstherapie (einschließlich GLP-1-Agonisten) mit Insulin	7,7	293 832–475 013
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: Datenbasis für die Schätzung bildete ein Datensatz von Versicherten einer Gruppe von Betriebskrankenkassen. c: Die untere Grenze basiert auf einer Prävalenzschätzung von 5,48 % nach Wilke et al. 2013 [25], die obere Grenze auf einer Prävalenzschätzung des pU von 8,86 %. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; OAD: orales Antidiabetikum, pU: pharmazeutischer Unternehmer				

Bewertung des Instituts

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist es nachvollziehbar, dass der pU eigene Datenbankanalysen in Auftrag gibt. Insbesondere für die einzelnen Fragestellungen ist es schwierig, ausschließlich mithilfe von Veröffentlichungen die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln.

Das vom pU gewählte Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation ist grundsätzlich nachvollziehbar und plausibel, obwohl ein uneinheitlicher Ein- bzw. Ausschluss der GLP-1 Agonisten in den Fragestellungen auffällt. Die Versorgungsanteile der Patienten mit GLP-1-Agonisten in dem den Berechnungen zugrunde liegenden Datensatz sind aber sehr gering (unter 1 %). Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den Fragestellungen ist anhand der präsentierten Daten nachvollziehbar, liegt allerdings systematisch unterhalb bisheriger Abschätzungen von Patientenzahlen in vergleichbaren Anwendungsgebieten. Insbesondere bei der unteren Grenze der angegebenen Spanne scheint eine Unterschätzung vorzuliegen. Mögliche Gründe hierfür (enge Einschlusskriterien, möglicherweise nicht repräsentative Stichprobe) werden vom pU diskutiert. Einige Ursachen

dafür, dass auch die obere Spanne noch unterhalb bisheriger Abschätzungen bleibt, werden vom pU im Dossier adressiert: Die Behandlungsquote lag unter dem häufig verwendeten Datensatz von IMS Health, es lagen Abweichungen in der Alters- und Geschlechtsstruktur zu den GKV-Versicherten vor. Auch könnte das Morbiditätsprofil der Betriebskrankenkassen-Stichprobe nicht repräsentativ gewesen sein.

Kinder und Jugendliche wurden bei den Berechnungen zur GKV-Zielpopulation nicht ausgeschlossen. Aufgrund des geringen Anteils ($< 0,13\%$ laut der Auswertung) ergibt sich hieraus aber keine relevante Überschätzung der Größe der Zielpopulation.

Bei der Berechnung der Größe der Zielpopulation in Fragestellung E (Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika) berechnet der pU neben der oben dargestellten Zielpopulationsgröße noch eine deutlich nach unten korrigierte. Diese Berechnung kann nicht nachvollzogen werden, zumal die aus der Gruppe der Patienten in Fragestellung E herausgerechneten Patienten keiner anderen Fragestellung zugeschlagen wurden.

Die Aufteilung der Zielpopulation in die 5 Fragestellungen deckt nicht das komplette Zulassungsgebiet ab. Gemäß Fachinformation sind weitere Kombinationen mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich, zu denen der pU keine Angaben macht (z. B. Canagliflozin + DPP4-Inhibitoren).

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Gesamtgröße der Zielpopulation höher liegt als vom pU angegeben.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU vermutet, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Zukunft steigt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In dieser Dossierbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Canagliflozin für alle 5 vom pU beschriebenen Fragestellungen sowie für die Zulassungsgebiete laut Fachinformation auf Basis der vom pU vorgelegten Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.8).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff die Wirkstoffe Glimepirid und Glibenclamid festgelegt. Der pU macht ausschließlich Angaben zu Glimepirid; zu Glibenclamid enthält das Dossier keine Angaben.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Insulin hat der G-BA Humaninsulin konkretisiert. Dieser Vorgabe ist der pU gefolgt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer von Canagliflozin und der zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben sind korrekt.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass täglich eine Tablette Canagliflozin eingenommen wird. Diese Angabe ist korrekt. Canagliflozin ist in den Stärken 100 mg und 300 mg erhältlich und kann laut Fachinformation [9] auftitriert werden. Für Metformin und Sulfonylharnstoff (Glimepirid) gibt der pU ausschließlich die defined daily doses (DDD) an, jedoch keine zugelassenen Dosierungen nach Fachinformation [7,26]. Daneben vernachlässigt der pU bei Sulfonylharnstoff (Glimepirid) die in der Fachinformation beschriebene Auftitrierung. Für Humaninsulin gibt der pU den Verbrauch auf Basis der Fachinformation [27] an. Die Angaben sind korrekt.

3.2.3 Kosten

Canagliflozin ist erstmals mit Stand vom 15.03.2014 in der Lauer-Taxe gelistet. Den Apothekenverkaufspreis von Canagliflozin stellt der pU korrekt dar: 242,18 € pro Packung à 100 Tabletten mit 100 mg bzw. 357,77 € pro Packung à 100 Tabletten mit 300 mg. Der Apothekenrabatt von 1,80 € sowie der Rabatt nach § 130a SGB V wurde berücksichtigt.

Die Kostendarstellungen für Metformin und Sulfonylharnstoff (Glimepirid) sowie Humaninsulin sind nachvollziehbar und liegen trotz der Unschärfen in der Verbrauchsermittlung (siehe Kapitel 3.2.2) in einem plausiblen Bereich. Neben dem Apothekenrabatt wurde nach § 130a Absatz 3b SGB V auf Basis des höchsten Herstellerabgabepreises jeweils ein Rabatt von 10 % in Abzug gebracht. Bei Humaninsulin wäre eine größere Packung mit geringeren Kosten pro I.E. verfügbar gewesen. Die Kostenangaben sind in ihrer Größenordnung insgesamt dennoch plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellt der pU für Canagliflozin, Metformin, Sulfonylharnstoffe (Glimepirid) und Humaninsulin ausführlich und nachvollziehbar dar. Bei der Kostenaufstellung zu Sulfonylharnstoff (Glimepirid) fehlt allerdings im Rahmen der Glukose-Messung die Berücksichtigung der EBM-Zusatzpauschale 32089 (Zuschlag trägergebundene Reagenzien).

Angeichts der Beschlüsse des G-BA zu den Antidiabetika legt das Institut den Text der Fachinformation für Canagliflozin in Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin weiter aus und bewertet den Vorschlag des pU, dass Patienten, die sich selbst Insulin verabreichen, regelmäßig ihren Blutzucker messen müssen.

Hierfür werden laut pU regelmäßig Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln benötigt. Der pU entnimmt die dafür entstehenden Kosten der Lauer-Taxe, diese sind korrekt.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen berücksichtigt werden. Diese Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von 838,10 (bei Verwendung der 100 mg Tabletten) bis 1239,96 € (bei Verwendung der 300 mg Tabletten) nachvollziehbar sowie für die angegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien in ihrer Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet relevante Versorgungsanteile aufgrund der guten therapeutischen Effekte von Canagliflozin, macht aber keine konkreten Aussagen zu ihrem Ausmaß.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Zielpopulation in den 5 Fragestellungen liegen unter bisherigen Abschätzungen zur Zielpopulationsgröße in vergleichbaren Anwendungsgebieten. Die Aufteilung der Zielpopulation in die 5 Fragestellungen ist im Grunde nachvollziehbar, deckt jedoch nicht das komplette Zulassungsgebiet ab. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die gesamte Zielpopulation größer ist als vom pU angegeben.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Canagliflozin und den zweckmäßigen Vergleichstherapien Metformin, Sulfonylharnstoff (Glimepirid) und Humaninsulin sind in ihrer Größenordnung plausibel. Zu dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid enthält das Dossier keine Angaben.

Konsequenterweise sollten für Insulin neben Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen nach weiterer Interpretation der Fachinformation in Fragestellung D und E berücksichtigt werden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.9, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Canagliflozin und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Module 3A bis 3E, jeweils Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Module 3A bis 3E (jeweils Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.5 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Informationen zum Risk-Management-Plan sowie Annex IIC und Annex IID des European Public Assessment Reports) weitgehend vollständig. Dabei verweist der pU darauf, dass der Annex IV nicht vorliegt und beschreibt die Angaben aus Annex IID.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.4 (Informationen zum Risk-Management-Plan) weisen folgende Mängel auf:

- Der pU verweist im Text auf die Version 2.2 des Risk-Management-Plans, bei dem beigefügten Dokument handelt es sich jedoch um die Version 2.3.
- Die Angaben in Abschnitt 3.4.4 und in Version 2.3 sind zwar nicht deckungsgleich. Die Unterschiede sind jedoch nicht relevant.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Canagliflozin wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Blutzuckerkontrolle in den folgenden Indikationen:

Monotherapie: Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.

Kombinationstherapie: Als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat in seinem Dossier die zugelassenen Anwendungsgebiete in 5 Fragestellungen aufgeteilt. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin werden getrennt nach diesen 5 Fragestellungen dargestellt.

Tabelle 12 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 12: Canagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Monotherapie mit Canagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid^b)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Canagliflozin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid^b)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid^b) Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen	Zusatznutzen nicht belegt
D	Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)	Zusatznutzen nicht belegt
E	Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: Die vom pU gewählte Vergleichstherapie ist fett dargestellt. pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Die vom pU betrachteten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin ab. Der pU weist im Dossier darauf hin, dass weitere Kombinationstherapien zugelassen sind, verzichtet aber mit Verweis auf deren geringe Relevanz für die klinische Praxis auf die Einreichung von entsprechenden Modulen. Ein Zusatznutzen ist für diese Kombinationstherapien nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Indikationen	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar des Instituts
Monotherapie mit Canagliflozin	Patienten mit Canagliflozin-Monotherapie, bei denen eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird	221 328–357 802	Die Angaben des pU liegen unter bisherigen Abschätzungen der Zielpopulationsgröße in vergleichbaren Anwendungsgebieten. Darüber hinaus deckt die Aufteilung in die 5 Fragestellungen nicht das komplette Zulassungsgebiet laut Fachinformation ab. Es ist deshalb von einer Unterschätzung der Zielpopulationsgröße auszugehen.
Canagliflozin plus Metformin	Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin und Metformin, wenn Metformin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	373 968–604 562	
Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff	Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin und einem Sulfonylharnstoff, wenn Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	15 264–24 676	
Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Patienten mit einer Kombinations-therapie aus Canagliflozin, Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn Metformin und Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	34 344–55 521	
Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum	Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin und Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum, wenn Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum (OAD) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	293 832–475 013	

a: Angaben des pU

DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar des Instituts
Monotherapie mit Canagliflozin			Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Canagliflozin sind nachvollziehbar. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Metformin und Sulfonylharnstoff (Glimepirid) liegen in einem plausiblen Bereich, obwohl Unschärfen in der Verbrauchsermittlung vorliegen (Angabe von DDD statt Berechnung auf Basis der Fachinformation). Konsequenterweise sollten für Insulin neben Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden.
Canagliflozin	Patienten mit Canagliflozin-Monotherapie, bei denen eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird	838,10–1239,96	
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b		88,87	
Canagliflozin plus Metformin			
Canagliflozin + Metformin	Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin und Metformin, wenn Metformin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	904,45–1306,31	
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b		155,97	
Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff			
Canagliflozin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b	Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin und einem Sulfonylharnstoff, wenn Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	926,97–1328,83	
Metformin + Sulfonylharnstoff ^c (Glibenclamid, Glimepirid) ^b		155,97	
Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff			
Canagliflozin + Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b	Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin, Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn Metformin und Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	993,32–1395,18	
Metformin + Humaninsulin ^d		620,23–1267,89	

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar des Instituts
Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum			
Canagliflozin + Humaninsulin (+ weiteres OAD)	Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin und Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum, wenn Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum (OAD) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	1391,23–2440,75 + Kosten für weitere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	
Metformin + Humaninsulin ^d		620,23–1267,89	
a: Angaben des pU b: Die vom pU gewählte Vergleichstherapie ist fett dargestellt. c: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen. d: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich. DDD: defined daily dose; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle fünf Anwendungsgebiete gleichermaßen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin beträgt 100 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich gut vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. Canagliflozin sollte einmal täglich eingenommen werden, vorzugsweise vor der ersten Mahlzeit des Tages. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte sie eingenommen werden, sobald sich der Patient erinnert. Es sollte jedoch keine doppelte Dosis am gleichen Tag eingenommen werden.

Eine Dosiserhöhung sollte bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder bei anderen Patienten, bei denen die initiale Canagliflozin-induzierte Diurese ein Risiko dargestellt, mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen.

Wenn Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin oder einem Insulinsekretagon angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagon in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

Die Wirksamkeit von Canagliflozin hängt von der Nierenfunktion ab. Bei Patienten mit einer eGFR von 60 ml/min/1,73 m² bis < 90 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Canagliflozin sollte nicht bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min begonnen werden. Bei Patienten, die Canagliflozin vertragen haben und deren eGFR bzw. CrCl dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m² bzw. unter 60 ml/min fällt, sollte die Canagliflozin-Dosis auf 100 mg einmal täglich eingestellt werden bzw. sollte beibehalten werden. Canagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR unter < 45 ml/min/1,73 m² oder einer persistierenden ClCr unter 45 ml/min abgesetzt werden. Canagliflozin sollte ebenfalls nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (end stage renal disease, ESRD) oder bei dialysepflichtigen Patienten angewendet werden, weil eine Wirksamkeit in diesen Patientenpopulationen nicht zu erwarten ist.

Bei Patienten ≥ 65 Jahre sollten die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels beachtet werden.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Canagliflozin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und wird daher zur Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Canagliflozin ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Da Canagliflozin nicht an Patienten mit Typ-1-Diabetes untersucht wurde, wird deshalb eine Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen. Canagliflozin sollte aufgrund fehlender Wirksamkeit bei dieser Erkrankung nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Canagliflozin sind für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, für Patienten mit einem Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel, für Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit und für älteren Patienten in den Modulen 3 Abschnitt 3.4 beschrieben. Weitere Warnhinweise betreffen Patienten mit Herzinsuffizienz, das Auftreten genitaler Pilzinfektionen, Auswertungen von Urinlaboruntersuchungen sowie Laktoseintoleranz.

Canagliflozin sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen sind für Diuretika mit dem Risiko einer Dehydratation und Hypotonie sowie für Insulin und Insulinsekretagoga mit dem Risiko einer Hypoglykämie beschrieben.

Bei den pharmakokinetische Wechselwirkungen ist darauf hinzuweisen, dass Enzyminduktoren zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Canagliflozin führen können, wodurch die Wirksamkeit vermindert sein könnte. Auch Cholelytyramin kann möglicherweise die Canagliflozin-Exposition reduzieren. Weitere Auswirkungen von Canagliflozin auf andere Arzneimittel sind für Digoxin, Dabigatran, Simvastatin in den Modulen 3 Abschnitt 3.4 ausführlich beschrieben.

Die Sicherheit von Canagliflozin wurde an 10.285 Patienten mit T2DM evaluiert, die 3.139 Patienten, die mit 100 mg Canagliflozin und 3.506 Patienten, die mit 300 mg Canagliflozin behandelt wurden, umfassten. Die primäre Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte anhand einer gepoolten Analyse (n=2.313) von vier 26-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studien (Monotherapie und Kombinationstherapie mit Metformin, Metformin und SU sowie Metformin und Pioglitazon). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung waren Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder einem SU, vulvovaginale Kandidosen, Harnwegsinfektionen und Polyurie oder Pollakisurie (z. B. Miktionshäufigkeit). Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch bei $\geq 0,5\%$ aller in diesen Studien mit Canagliflozin behandelten Patienten führten, waren vulvovaginale Kandidosen (0,7% der Patientinnen) und Balanitis oder Balanoposthitis (0,5% der Patienten). Weitere bekannte Nebenwirkungen

sind Dehydratation, posturaler Schwindel, Synkope, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Obstipation, Durst, Nausea, Ausschlag, Urtikaria, Dyslipidämie, erhöhter Hämatokrit, erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhter Harnstoff im Blut, erhöhtes Kalium im Blut sowie erhöhtes Phosphat im Blut.

Im EU-Risk-Management-Plan sind die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt. Für weitere Informationen siehe Module 3 Abschnitt 3.4.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
3. Sittig D, Friedel H. Therapiegruppen und Outcomes von Patienten mit T2DM: Analyse von Leistungsdaten eines Kollektivs von BKK-Versicherten [unveröffentlicht]. 2013.
4. Janssen Research & Development. A randomized, double-blind, 3-arm parallel-group, 2-year (104-week), multicenter study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of JNJ-28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg compared with glimepiride in the treatment of subjects with type 2 diabetes mellitus not optimally controlled on metformin monotherapy: the CANTATA-SU trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis Sulfonylurea); 52-week core double-blind period; protocol JNJ-28431754 DIA3009; phase 3; study DIA3009; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
5. Janssen Research & Development. A randomized, double-blind, 3-arm parallel-group, 2-year (104-week), multicenter study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of JNJ-28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg compared with glimepiride in the treatment of subjects with type 2 diabetes mellitus not optimally controlled on metformin monotherapy: the CANTATA-SU trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis Sulfonylurea); 104-week double-blind treatment phase; 28431754DIA3009; study DIA3009; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
6. Janssen Research & Development. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, 4-arm, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of JNJ-28431754 (canagliflozin) compared with sitagliptin and placebo in the treatment of subjects with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin monotherapy (52-week double-blind phase): the CANTATA-D trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor comparator trial); protocol 28431754DIA3006; phase 3; study DIA3006; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
7. Ratiopharm. Glimepirid-ratiopharm 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 06.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-02 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 175). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

9. Janssen. Invokana 100 mg Filmtabletten, Invokana 300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 15.05.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-18 [online]. 12.03.2013 [Zugriff: 18.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 155). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin: erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-11 [online]. 29.11.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 144). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-01 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 174). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vildagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-16 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.7.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 178). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

15. Janssen Research & Development. A randomized, multicenter, double-blind, parallel, placebo-controlled study of the effects of JNJ-28431754 on cardiovascular outcomes in adult subjects with type 2 diabetes mellitus: CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study); protocol 28431754DIA3008; phase 3; study DIA3008; interim general safety report [unveröffentlicht]. 2012.

16. Neal B, Matthews D, Fulcher G, Perkovic V, De Zeeuw D, Mahaffey K et al. 52-week effects of canagliflozin, an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), added to insulin therapy in type 2 diabetes (T2D) [Poster]. World Diabetes Congress 2013; 02.-06.12.2013; Melbourne, Australien.

17. Janssen Research & Development. A randomized, multicenter, double-blind, parallel, placebo-controlled study of the effects of canagliflozin on renal endpoints in adult subjects with type 2 diabetes mellitus: the “CANVAS-R” trial (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal); protocol 28431754DIA4003; phase 4; amendment int-1; study DIA4003; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2013.

18. Janssen Research & Development. A randomized, multicenter, double-blind, parallel, placebo-controlled study of the effects of JNJ-28431754 on cardiovascular outcomes in adult subjects with type 2 diabetes mellitus: the CANVAS trial (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study); sulphonylurea substudy; protocol 28431754DIA3008 (cohort A); phase 3; study DIA3008; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
19. Janssen Research & Development. A randomized, multicenter, double-blind, parallel, placebo-controlled study of the effects of JNJ-28431754 on cardiovascular outcomes in adult subjects with type 2 diabetes mellitus: the CANVAS trial (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study); insulin substudy; protocol 28431754DIA3008; phase 3; study DIA3008; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
20. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333(9): 541-549.
21. Goldstein BJ, Pans M, Rubin CJ. Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. *Clin Ther* 2003; 25(3): 890-903.
22. Bundesversicherungsamt. Anhörung des GKV-Spitzenverbandes zur Auswahl der im Risikostrukturausgleich (RSA) zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2014; Anhang 3: Berechnungsergebnisse [online]. 26.11.2012 [Zugriff: 23.05.2014]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/Anhoerungsschreiben_18122012.zip.
23. Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G. Diabetes mellitus. Berlin: RKI; 2005. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 24). URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3ccctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ_47.pdf.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2013 [Zugriff: 06.02.2014]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf.
25. Wilke T, Ahrendt P, Schwartz D, Linder R, Ahrens S, Verheyen F. Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland: eine Analyse auf Basis von 5,43 Mio. Patientendaten. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138(3): 69-75.
26. AbZ-Pharma. Metformin-CT 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2013 [Zugriff: 06.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Sanofi. Insuman Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 16.05.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Fritsche, Andreas	nein	ja/nein	ja/nein	ja/nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Westermann, Sabine; Deutscher Diabetiker Bund e. V.	nein	nein/nein	ja/nein	ja/nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?