

IQWiG-Berichte – Nr. 255

Canagliflozin/Metformin
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-27
Version: 1.0
Stand: 13.11.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Canagliflozin/Metformin Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.08.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-27

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, Universitätsklinikum 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:

- Carmen Bartel
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Marco Knelangen
- Regine Potthast
- Anke Schulz
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Canagliflozin, Metformin, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Canagliflozin, Metformin, Diabetes mellitus – Type 2, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
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.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellungen	7
2.3 Fragestellung A: Canagliflozin/Metformin	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	11
2.3.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	11
2.3.2 Liste der eingeschlossenen Studien.....	11
2.4 Fragestellung B: Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	12
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.4.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	12
2.4.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	13
2.4.2 Liste der eingeschlossenen Studien.....	13
2.5 Fragestellung C: Canagliflozin/Metformin plus Insulin	14
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.5.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	14
2.5.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	14
2.5.2 Liste der eingeschlossenen Studien.....	14
2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	15
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	16
2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	16
2.7.2 Kommentar zur Fragestellung A: Canagliflozin/Metformin.....	16
2.7.2.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	16
2.7.2.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	18
2.7.2.2.1 Fragestellung A / Einschlusskriterien	18

2.7.2.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	20
2.7.2.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	20
2.7.2.2.3.1	Informationsbeschaffung	20
2.7.2.2.3.2	Studienpool	21
2.7.2.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	21
2.7.2.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	21
2.7.2.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	21
2.7.2.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	21
2.7.2.3	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	22
2.7.2.3.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	22
2.7.2.3.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
2.7.2.4	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	22
2.7.2.4.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	22
2.7.2.4.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	23
2.7.2.4.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	23
2.7.2.4.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	23
2.7.3	Kommentar zur Fragestellung B: Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	23
2.7.4	Kommentar zur Fragestellung C: Canagliflozin/Metformin plus Insulin	25
3	Kosten der Therapie	26
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	26
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	26
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	26
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	29
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	29
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	29

3.2.1	Behandlungsdauer	29
3.2.2	Verbrauch	29
3.2.3	Kosten.....	30
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	30
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	30
3.2.6	Versorgungsanteile	31
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	31
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	32
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	32
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, 3B und 3C, jeweils Abschnitt 3.4)	32
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	33
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	33
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	34
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
6	Literatur	39
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Canagliflozin/Metformin.....	3
Tabelle 3: Canagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens....	6
Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Canagliflozin/Metformin.....	7
Tabelle 5: Canagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..	15
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	28
Tabelle 7: Canagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..	33
Tabelle 8: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	34
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CrCl	Kreatininclearance
DDD	defined daily dose
DPP	Dipeptidyl-Peptidase
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP	Glucagon-like-Peptid
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	sodium-glucose linked transporter 2 (Natrium-Glukose-Cotransporter 2)
UDP	Uridindiphosphat
UGT	UDP-Glukuronosyltransferasen

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 der Wirkstoffkombination Canagliflozin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2014 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.

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 Anhang. 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
Abschnitt 2.2	▪ Übersicht über die Fragestellungen dieser Nutzenbewertung
Abschnitte 2.3 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers 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 Dossiers 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 des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers 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 der Wirkstoffkombination Canagliflozin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Canagliflozin und Metformin (im Folgenden Canagliflozin/Metformin genannt) zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Canagliflozin/Metformin:** bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert
- **Canagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin:** bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Die Bewertung erfolgt unterteilt in 3 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Canagliflozin/Metformin

Indikation ^a	Fragestellung des pU ^b	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Canagliflozin/Metformin	A Canagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin
Canagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin	B Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff C Canagliflozin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
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 dargestellten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin/Metformin ab. Der pU weist im Dossier darauf hin, dass weitere Kombinations-

therapien zugelassen sind, verzichtet aber mit Verweis auf das Fehlen klinischer Daten auf die Einreichung von entsprechenden Modulen. Ein Zusatznutzen ist für diese Kombinations-therapien nicht belegt.

Ergebnisse

Fragestellung A: Canagliflozin/Metformin

In der Fragestellung A benennt der pU Glimepirid plus Metformin als Vergleichstherapie und folgt damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin). 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 Sitagliptin plus Metformin 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 einer Anfangsdosis von 100 mg/Tag ohne die Möglichkeit einer Dosiserhöhung oder der Einsatz einer Anfangsdosis von 300 mg/Tag) werden nicht diskutiert, da sie für den Ausschluss der Studie nicht primär relevant sind.

Fragestellung B: Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

In der Fragestellung B hat der G-BA Humaninsulin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, mit dem Hinweis, dass nur Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen ist, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.

Der pU beansprucht keinen Zusatznutzen, da die von ihm vorgelegten Studien DIA3002 und DIA3010 keinen direkten Vergleich von Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoffen versus Humaninsulin plus Metformin erlauben. Für den indirekten Vergleich ergab die Literaturrecherche des pU keine relevanten Studien mit dem benötigten Brückenkompator.

Fragestellung C: Canagliflozin/Metformin plus Insulin

Der pU identifiziert für die Fragestellung C keine vergleichende Studie zur Bewertung von Canagliflozin/Metformin plus Insulin 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 der Wirkstoffkombination Canagliflozin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Canagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Frage- stellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Canagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
B	Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist	Zusatznutzen nicht belegt
C	Canagliflozin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist	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 dargestellten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin/Metformin ab. Der pU weist im Dossier darauf hin, dass weitere Kombinations-therapien zugelassen sind, verzichtet aber mit Verweis auf das Fehlen klinischer Daten auf die Einreichung von entsprechenden Modulen. Ein Zusatznutzen ist für diese Kombinations-therapien nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Canagliflozin und Metformin (im Weiteren als Canagliflozin/Metformin bezeichnet) zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Canagliflozin/Metformin:** bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert
- **Canagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin:** bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Die Bewertung erfolgt – den Fragestellungen des pU folgend – unterteilt in 3 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Canagliflozin/Metformin

Indikation ^a	Fragestellung des pU ^b	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Canagliflozin/Metformin	A Canagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin
Canagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin	B Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff C Canagliflozin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
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/Metformin ab. Der pU weist im Dossier selbst darauf hin, dass weitere Kombinationstherapien zugelassen sind: z. B. Kombinationen von Canagliflozin/Metformin mit DPP-4-Inhibitoren, Gliniden, GLP1-Rezeptoragonisten und Alpha-Glucosidasehemmer. Klinische Daten zur Untersuchung eines Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin 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/Metformin

Die Nutzenbewertung für Canagliflozin/Metformin erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin). Der pU folgt dieser Festlegung und wählt Glimepirid plus Metformin 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 B: Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

Die Nutzenbewertung für Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin mit dem Hinweis, dass nur Humaninsulin anzuwenden ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam ist). Der pU folgt dieser Festlegung ohne allerdings den konkretisierenden Hinweis des G-BA zu berücksichtigen. Bei der Definition der Fragestellung weist der pU zudem darauf hin, zusätzlich auch Studien mit Insulinaloga in seine Bewertung einzuschließen.

Fragestellung C: Canagliflozin/Metformin plus Insulin

Die Nutzenbewertung für Canagliflozin/Metformin plus Insulin erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin mit dem Hinweis, dass nur Humaninsulin anzuwenden ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam ist). Der pU folgt dieser Festlegung.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wird die Bewertung von Canagliflozin/Metformin 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 mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in den Modulen 3A bis 3C, jeweils in Abschnitt 3.1 sowie in den Modulen 4A bis 4C, jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und jeweils in Abschnitt 2.7.1, 2.7.2, 2.7.3 und 2.7.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung A: Canagliflozin/Metformin

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Canagliflozin/Metformin (bis zum 19.05.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Canagliflozin (letzte Suche am 16.05.2014)
- Suche in Studienregistern zu Canagliflozin (letzte Suche am 21.05.2014)

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 2 Studien (DIA3009 und DIA3006), in denen Canagliflozin/Metformin mit Glimepirid/Metformin bzw. Sitagliptin/Metformin verglichen wird. Diese Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Begründung des Ausschlusses der Studien DIA3009 und DIA3006

Studie DIA3009

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 (freie Kombination) 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 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/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 Ausführungen zum Studiendesign und zum Einfluss der unterschiedlichen Therapiestrategien in den Behandlungsarmen auf die beobachteten Effekte sind der Dossierbewertung A14-12 sowie dem Addendum zum Auftrag A14-12 (A14-24) zu entnehmen [3,4].

Darüber hinaus erhielten fast alle Patienten (ca. 95 %) der Studie DIA3009 eine Metformindosierung über 2000 mg. Gemäß der Fachinformation [5] soll die Dosis von Canagliflozin/Metformin individuell festgelegt werden, ohne die maximal empfohlene orale Tagesdosis von 300 mg Canagliflozin und 2000 mg Metformin zu überschreiten. Nach Angaben des pU wurde dieser Wortlaut im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens in die Fachinformation aufgenommen, um eine Überdosierung des Wirkstoffs Canagliflozin zu vermeiden. Hieraus folgt aus Sicht des pU keine Beschränkung der Gesamt-Metformindosis auf 2000 mg pro Tag. Da die Studie bereits aus den oben geschilderten Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, wird die Argumentation des pU zur Relevanz der Metformin-Dosis in der Studie nicht weiter kommentiert. Weitere Punkte in der Studie DIA3009 (z. B. die Anwendung von Canagliflozin in einer Anfangsdosis von 100 mg/Tag ohne die Möglichkeit einer Dosiserhöhung oder der Einsatz einer Anfangsdosis von 300 mg/Tag) werden nicht diskutiert, da sie für den Ausschluss der Studie nicht primär relevant 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/Metformin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus

Metformin) und ist daher zur Ableitung eines Zusatznutzens von Canagliflozin/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 2.7.2.1).

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 und in Abschnitt 2.7.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.3.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht. Darüber hinaus beansprucht der pU für die Patientenpopulation, für die aus seiner Sicht Sulfonylharnstoff plus Metformin nicht infrage kommt, einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin im Vergleich zu seiner alternativen Vergleichstherapie (Sitagliptin plus Metformin).

2.3.2 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, weil der pU im Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen für Canagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ableiten lässt.

2.4 Fragestellung B: Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Canagliflozin/Metformin (bis zum 19.05.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Canagliflozin (letzte Suche am 16.05.2014)
- Suche in Studienregistern zu Canagliflozin (letzte Suche am 21.05.2014)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.05.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.05.2014)

Der pU identifiziert die beiden Studien DIA3002 und DIA3010. Es handelt sich dabei um vom pU gesponserte placebokontrollierte Zulassungsstudien mit Patienten, deren Blutzucker unter einer Vortherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (DIA3002) bzw. unter der bisherigen antidiabetischen Vortherapie (DIA3010) nicht ausreichend kontrolliert war. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Vorbehandlung Canagliflozin in einer fixen Tagesdosis von 100 mg oder 300 mg bzw. Placebo.

Beide Studien (DIA3002 und DIA3010) erlauben keinen direkten Vergleich von Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoffen mit Humaninsulin plus Metformin. Daher werden die beiden Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA 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, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff nicht relevant sind.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung B liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin) nicht belegt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies entspricht dem Ergebnis des pU, der für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4.2 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, weil der pU im Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen für Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ableiten lässt.

2.5 Fragestellung C: Canagliflozin/Metformin plus Insulin

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Canagliflozin/Metformin (bis zum 19.05.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Canagliflozin (letzte Suche am 16.05.2014)
- Suche in Studienregistern zu Canagliflozin (letzte Suche am 21.05.2014)

Der pU identifiziert keine Studien zum Vergleich von Canagliflozin/Metformin plus Insulin 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 4C, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.1.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung C legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin plus Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin) nicht belegt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.5.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin plus Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin [Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.5.2 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, weil der pU im Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen für Canagliflozin/Metformin plus Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ableiten lässt.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Canagliflozin/Metformin ergibt sich im Vergleich zu den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA der in Tabelle 5 dargestellte Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 5: Canagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Frage- stellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Canagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
B	Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist	Zusatznutzen nicht belegt
C	Canagliflozin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist	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 dargestellten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin/Metformin ab. Der pU weist im Dossier darauf hin, dass weitere Kombinations-therapien zugelassen sind, für die nach seinen Angaben allerdings keine klinischen Daten zur Untersuchung eines Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin vorliegen. Er verzichtet daher auf die Einreichung von entsprechenden Modulen. Ein Zusatznutzen für diese Kombinationstherapien ist nicht belegt.

Die vorliegende Bewertung weicht von der des pU ab, der für die Fragestellung A insgesamt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin ableitet. Zudem beansprucht der pU für diese Indikation einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Canagliflozin/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.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4A, 4B und 4C jeweils in Abschnitt 4.2.1. des Dossiers.

Gemäß Fachinformation kann die fixe Kombination Canagliflozin/Metformin sowohl allein als auch in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin eingesetzt werden [5].

Der pU bearbeitet 3 Fragestellungen in Modul 4, die er wie folgt aufteilt:

- Canagliflozin/Metformin (Fragestellung A)
- Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung B)
- Canagliflozin/Metformin plus Insulin (Fragestellung C)

Darüber hinaus weist der pU darauf hin, dass weitere Kombinationstherapien zugelassen sind: z. B. Kombinationen von Canagliflozin/Metformin mit DPP-4-Inhibitoren, Gliniden, GLP1-Rezeptoragonisten und Alpha-Glucosidasehemmern. Klinische Daten zur Untersuchung eines Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 3 Fragestellungen getrennt voneinander kommentiert, und zwar in den Abschnitten 2.7.2 (Fragestellung A), 2.7.3 (Fragestellung B) und 2.7.4 (Fragestellung C).

2.7.2 Kommentar zur Fragestellung A: Canagliflozin/Metformin

2.7.2.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)

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

Die Fragestellung A bezieht sich auf die Anwendung von Canagliflozin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [5].

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA

Der pU benennt Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin 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.

Angabe einer alternativen Vergleichstherapie

Der pU benennt Sitagliptin plus Metformin als alternative Vergleichstherapie und geht damit über die Festlegung des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) hinaus. Aus Sicht des pU ist die alternative 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 ausgeschlossen, jedoch nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis nicht zu empfehlen und damit wenig zweckmäßig, da Therapiealternativen – wie Canagliflozin (mit und ohne Metformin) und den aus Sicht des pU auf der gleichen Stufe der Therapieeskalation stehenden DPP-4-Inhibitoren und SGLT-2-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 infrage. Der Abgrenzung dieser Teilpopulation innerhalb des Anwendungsgebiets von Canagliflozin/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/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/Metformin wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) herangezogen.

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

2.7.2.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)

2.7.2.2.1 Fragestellung A / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zu Fragestellung A und den Einschlusskriterien für die Studiena Auswahl befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2) des Dossiers.

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

Patientenpopulation

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

- 1) Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) plus 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 2.7.2.1 zu entnehmen. Diese Teilpopulation wird in der Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Der pU beschreibt die relevante Patientenpopulation in seiner Fragestellung sowie den Einschlusskriterien als Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Monotherapie mit Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Gemäß den Angaben in der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien schließt der pU zudem nur Patienten mit einem HbA1c $\geq 7,0\%$ ein, ohne dies zu begründen. Für die vom pU eingeschlossene Studie DIA3009 schränkt er die Zielpopulation unter Berücksichtigung der Fachinformationen von Canagliflozin/Metformin weiter ein: Die betrachtete Population soll Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min umfassen. Der pU 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 4A, Abschnitt 4.2.5.1).

Die vom pU vorgenommenen Einschränkungen zur Definition der Zielpopulation sind insgesamt nachvollziehbar, auch wenn eine Begründung dafür fehlt, weshalb der pU die HbA1c-Wert-Grenze von $\geq 7,0\%$ der Patienten als Einschlusskriterium für die Studien wählt.

Intervention

Die Einschlusskriterien des pU beziehen sich auf Patienten, die Canagliflozin in einer Tagesdosis von 100 mg oder 300 mg als Bestandteil der Fixkombination mit Metformin erhielten. Dabei berücksichtigt der pU zwar in der Beschreibung seiner Fragestellung, nicht jedoch in der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien, dass die Behandlung laut Fachinformation [5] mit einer Tagesdosis Canagliflozin von 100 mg als Bestandteil der Fixkombination begonnen werden soll, und diese Tagesdosis auf 300 mg erhöht werden kann.

Für die Metformin-Komponente der Fixkombination weist der pU auf die Formulierung der aktuellen Fachinformation hin, gemäß derer die Dosis individuell festzulegen ist, ohne die maximal empfohlene orale Tagesdosis von 300 mg Canagliflozin und 2000 mg Metformin zu überschreiten [5]. Dieser Wortlaut wurde nach Angaben des pU im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens in die Fachinformation aufgenommen, um eine Überdosierung des Wirkstoffes Canagliflozin über 300 mg pro Tag hinaus zu vermeiden. Aus Sicht des pU ergibt sich hieraus aber keine Beschränkung der Gesamt-Metformindosis auf 2000 mg pro Tag.

Gemäß Einschlusskriterien berücksichtigt der pU auch Studien, in denen Canagliflozin und Metformin in einer freien Kombination eingesetzt werden.

Vergleichstherapie

Der pU schließt Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin ein. Von den Sulfonylharnstoffen wählt er Glimepirid. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU schließt zusätzlich eine Studie mit Sitagliptin/Metformin als Vergleichstherapie ein. Wie in Abschnitt 2.7.2.1 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 4A, Abschnitt 4.2.2) genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung des Endpunkts Gewichtsveränderung siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16 [6]). 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.

2.7.2.2.2 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 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 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/Metformin 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 auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der pU hat die Suche lediglich in dem MEDLINE-Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“ durchgeführt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE-Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

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

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

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

2.7.2.2.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU besteht aus den Studien DIA3009 und DIA3006. Beide Studien erlauben keinen Vergleich von Canagliflozin/Metformin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und sind deshalb für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Eine weitere Erläuterung ist Abschnitt 2.3.1 sowie der Nutzenbewertung A14-12 (inklusive des Addendums A14-24) zu entnehmen [3,4].

2.7.2.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Im Dossier des pU wurden für die Fragestellung A keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin herangezogen.

2.7.2.2.6 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/Metformin herangezogen.

2.7.2.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.3 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.3.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen auf die von ihm eingeschlossenen Studien DIA3009 und DIA3006. Diese sind für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch nicht relevant (siehe auch Dossierbewertung A14-12 sowie Addendum zur Dossierbewertung [3,4]), deshalb werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

2.7.2.3.2 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 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

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

Auf Basis der Studie DIA3009 beansprucht der pU für Canagliflozin/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 Sulfonylharnstoff plus Metformin nicht infrage kommt, einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin gegenüber Sitagliptin plus Metformin.

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

2.7.2.4 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.4.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin eingesetzt.

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

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

2.7.2.4.3 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.

In Abschnitt „Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß“ des Moduls 4A (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 oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis. In diesen Studien wird Canagliflozin versus Placebo zusätzlich zu einer stabilen blutzuckersenkenden Therapie (CANVAS) bzw. einer blutzuckersenkenden und einer kardiovaskulären Therapie (CANVAS-R) untersucht [7]; siehe S. 519 Modul 4A). Bis Ende 2017 sollen laut pU erste Ergebnisse zu diesen beiden Studien vorliegen.

Weiterhin weist der pU auf die noch laufende placebokontrollierte Studie CREDENCE hin, in welcher der nieren- bzw. gefäßprotektive Effekt von Canagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer chronischen Nierenerkrankung untersucht wird.

2.7.2.4.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zur Blutdrucksenkung und beschreibt in Modul 4A (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/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht kommentiert.

2.7.3 Kommentar zur Fragestellung B: Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung B bezieht sich auf die Anwendung von Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [5].

Angaben zur Vergleichstherapie

Der pU benennt Humaninsulin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie ohne weitere Konkretisierung. Er folgt damit der Festlegung des G-BA, wobei der pU jedoch den Hinweis des G-BA, dass nur Humaninsulin anzuwenden ist, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist, unberücksichtigt lässt. Bei der Definition der Fragestellung weist der pU darauf hin, zusätzlich auch Studien mit Insulinanaloga in seine Bewertung einzuschließen.

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

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert die beiden Studien DIA3002 und DIA3010. Es handelt sich dabei vom pU gesponserte placebokontrollierte Zulassungsstudien mit Patienten, deren Blutzucker unter einer Vortherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (DIA3002) bzw. unter der bisherigen antidiabetischen Vortherapie (DIA3010) nicht ausreichend kontrolliert war. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Vorbehandlung Canagliflozin in einer fixen Tagesdosis von 100 mg oder 300 mg Canagliflozin bzw. Placebo.

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/Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt.

Aus Sicht des pU sind daher indirekte Vergleiche notwendig, um den Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoffe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Entsprechende indirekte Vergleiche führt der pU jedoch nicht durch, da seine Recherche keine relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüber dem Brückenkompator Metformin plus Sulfonylharnstoff ergeben hat.

Nach Angaben des pU liegen somit weder direkt vergleichende Studien noch relevante Studien für einen indirekten Vergleich vor, die zur Ableitung eines Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind.

Der pU beansprucht in dieser Fragestellung keinen Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Fragestellung werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.4 Kommentar zur Fragestellung C: Canagliflozin/Metformin plus Insulin

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung C bezieht sich auf die Anwendung von Canagliflozin/Metformin plus Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [5].

Angaben zur Vergleichstherapie

Der pU benennt Humaninsulin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie (bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Studienpool und Zusatznutzen

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

Der pU beansprucht für die Fragestellung C 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 [5] kann die Fixkombination Canagliflozin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter zur Blutzuckerkontrolle angewendet werden. Dabei ist die Anwendung in Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten angezeigt, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein oder zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert sowie bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten. Die Zielpopulation teilt der pU in 3 Fragestellungen auf:

- A Patienten mit Canagliflozin/Metformin-Therapie wenn Metformin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Bezeichnung: Canagliflozin/Metformin),
- B Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin/Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn Metformin und Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Bezeichnung: Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff),
- C Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Canagliflozin/Metformin und Insulin, wenn Metformin und Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Bezeichnung: Canagliflozin/Metformin plus Insulin).

Die Aufteilung in die 3 Fragestellungen ist im Grunde nachvollziehbar, deckt jedoch nicht das komplette Zulassungsgebiet ab, da Kombinationsmöglichkeiten mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Sulfonylharnstoff und Insulin (z. B. Canagliflozin/Metformin plus DPP-4-Inhibitoren) nicht betrachtet werden.

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. Reduktionen in diesen Bereichen durch Canagliflozin steigern laut pU das Wohlbefinden der Patienten und damit auch die Therapieadhärenz.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU legt zur Ermittlung der Prävalenz eine Auswertung des Bundesversicherungsamtes zugrunde, die im Rahmen des Risikostrukturausgleichs für alle in der GKV versicherten Personen erhoben wurden. 2011 wurden hier 6 492 122 GKV-Patienten mit Diabetes mellitus berichtet [8]. Der pU nimmt einen Anteil von 95 % Diabetes mellitus Typ 2 an [9] und errechnet auf Basis von 69 637 000 GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2013 [10] 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 [11], 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 (deren Anteil wurde allerdings pro Anwendungsgebiet im Nachhinein ausgewiesen).

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

- A Für die Indikation „Canagliflozin/Metformin“ wertet der pU die Anzahl der Patienten, die mit Zweifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin ohne Insulin behandelt werden,
- B für die Indikation „Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff“ wertet der pU die Anzahl der Patienten, die im Rahmen einer Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin und Sulfonylharnstoffen mit einem weiteren oralen Antidiabetikum (OAD) behandelt wurden,
- C für die Indikation „Canagliflozin/Metformin plus Insulin“ wertet der pU die Anzahl der Patienten, die mit einer Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Insulin und Metformin mit einem weiteren OAD behandelt werden.

Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Fragestellung ^a	Indikation	Operationalisierung des pU	Anteil an allen Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten (in %) ^b	GKV-Patienten in der Zielpopulation ^c
A	Canagliflozin/Metformin	Metformin + weiteres OAD (ohne Metformin)	9,8	373 968–604 562
B	Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff + weiteres OAD (ohne Metformin und Sulfonylharnstoff)	0,9	34 344–55 521
C	Canagliflozin/Metformin plus Insulin	Insulin + Metformin + weiteres OAD (ohne Metformin)	1,4	53 424–86 366

a: Benennung entspricht der Kodierung des pU im Dossier
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 [11], die obere Grenze auf einer Prävalenzschätzung des pU von 8,86 %.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orales Antidiabetikum, pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bewertung des Vorgehens des pU

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. Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den Fragestellungen ist anhand der präsentierten Daten nachvollziehbar, liegt allerdings unterhalb bisheriger Abschätzungen von Patientenzahlen in vergleichbaren Anwendungsgebieten. Mögliche Gründe werden vom pU diskutiert: Durch die Auswertung der Krankenkassendaten eines umschriebenen Abrechnungszeitraums werden Patienten, die in diesem Zeitraum keine Leistungen in Anspruch nehmen, nicht berücksichtigt. Die Behandlungsquote der Patienten im Datensatz war geringer als die in dem häufig verwendeten Datensatz von IMS Health. 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.

Die Aufteilung der Zielpopulation in die 3 Fragestellungen deckt nicht das komplette Zulassungsgebiet ab. Es ist auch die Kombination mit anderen blutzuckersenkenden

Arzneimitteln außer Sulfonylharnstoff und Insulin (z. B. Canagliflozin/Metformin plus DPP-4-Inhibitoren) möglich.

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

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

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/Metformin für alle 3 vom pU beschriebenen Fragestellungen sowie für die Zulassungsgebiete laut Fachinformation auf Basis der vom pU vorgelegten Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.6).

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.

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

Für Fragestellung A stellt der pU Kosten für die alternative Vergleichstherapie Metformin plus DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin) dar, die aber in der vorliegenden Dossierbewertung nicht berücksichtigt wird (siehe Abschnitt 2.3.1). Bei Fragestellung B fehlt die Angabe der Jahrestherapiekosten für Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid).

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 Canagliflozin/Metformin 2-mal täglich eingenommen werden sollte, die Dosis allerdings ist individuell festzulegen. Diese Angabe ist korrekt. Canagliflozin/Metformin ist in 4 Wirkstärken-Kombinationen erhältlich: 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg und kann laut Fachinformation [5] auftitriert werden. Für Metformin errechnet der pU den Verbrauch ausschließlich auf Basis der defined daily doses (DDDs), jedoch nicht mit den zugelassenen Dosierungen nach Fachinformation [12]. Für Insulin gibt der pU eine Verbrauchsspanne auf Basis der Fachinformation [13] an. Die Angaben sind korrekt.

3.2.3 Kosten

Canagliflozin/Metformin ist erstmals mit Stand vom 01.09.2014 in der Lauer-Taxe gelistet. Den Apothekenverkaufspreis für eine Packung á 180 Tabletten von Canagliflozin/Metformin stellt der pU korrekt dar: 226,58 € für die Stärken 50 mg/850 mg und 50 mg/1000 mg sowie 330,61 € für die Stärken 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg. Der Apothekenrabatt von 1,80 € sowie der Rabatt nach § 130a SGB V wurde berücksichtigt.

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

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellt der pU für Canagliflozin, Metformin, Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin ausführlich und größtenteils nachvollziehbar dar. Allerdings nimmt der pU zur Bestimmung der Häufigkeit der Nierenfunktionsprüfung einen mittleren Wert anstatt Minimum und Maximum laut Fachinformation [5] an.

Angesichts der Beschlüsse des G-BA zu den Antidiabetika legt das Institut den Text der Fachinformation für 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 dieser 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 863,93 € (bei Verwendung der 50 mg/850 mg oder 50 mg/1000 Tabletten) bis 1262,47 € (bei Verwendung der 150 mg/850 mg oder 150 mg/1000 Tabletten) nachvollziehbar sowie für die angegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien in ihrer Größenordnung plausibel. In Fragestellung A konnte die vom pU angegebene untere Grenze der Jahrestherapiekosten für Glibenclamid nicht vollständig nachvollzogen werden. Bei Fragestellung B fehlt die Angabe der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid).

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 Aufteilung der Zielpopulation in die 3 Fragestellungen ist im Grunde nachvollziehbar, deckt jedoch nicht das komplette Zulassungsgebiet ab. Es ist deshalb insgesamt 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 und Insulin sind in ihrer Größenordnung plausibel. Bei Fragestellung B fehlt die Angabe der Jahrestherapiekosten für Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid).

In Fragestellung B und C sollten für Insulin konsequenterweise neben Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen nach weiterer Interpretation der Fachinformation 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 2.7, 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 den 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 des Dossiers befinden sich allgemeine Angaben zum Wirkmechanismus von Canagliflozin/Metformin und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Im Modul 2, Abschnitt 2.2.1 des Dossiers stellt der pU den gültigen Zulassungsstatus in Deutschland ausreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, 3B und 3C, jeweils Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in den Modulen 3A, 3B und 3C (jeweils Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben im Dossier sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fachinformation, Information zum Risk-Management-Plan sowie Annex IIC und IID) des European Public Assessment Report) weitgehend vollständig. Der Annex IV liegt nicht vor.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Canagliflozin/Metformin wird angewendet bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle in den folgenden Indikationen [5]:

- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Fragestellung A),
- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (Fragestellungen B und C).

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Dossier des pU wurden die zugelassenen Indikationen in 3 Fragestellungen aufgeteilt. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden getrennt nach diesen 3 Fragestellungen dargestellt. Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Canagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Canagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
B	Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist	Zusatznutzen nicht belegt
C	Canagliflozin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist	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 dargestellten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin/Metformin ab. Der pU weist im Dossier darauf hin, dass weitere Kombinationstherapien zugelassen sind, für die nach seinen Angaben allerdings keine klinischen Daten zur Untersuchung eines Zusatznutzens von Canagliflozin/Metformin vorliegen. Er verzichtet daher auf die Einreichung von entsprechenden Modulen. Ein Zusatznutzen für diese Kombinationstherapien ist nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Canagliflozin/Metformin	Patienten mit einer fixen Kombinationstherapie Canagliflozin/Metformin, wenn Metformin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	373 968–604 562	Die Angaben des pU liegen unter bisherigen Abschätzungen der Zielpopulationsgröße in vergleichbaren Anwendungsgebieten. Darüber hinaus deckt die Aufteilung in die 3 Fragestellungen nicht das komplette Zulassungsgebiet laut Fachinformation ab. Es ist deshalb von einer Unterschätzung der Zielpopulationsgröße auszugehen.
Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Patienten mit einer fixen Kombinationstherapie Canagliflozin/Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn Metformin und Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	34 344–55 521	
Canagliflozin/Metformin plus Insulin	Patienten mit einer fixen Kombinationstherapie Canagliflozin/Metformin und Insulin, wenn Metformin und Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	53 424–86 366	
a: Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^b	Kommentar
Fragestellung A: Canagliflozin/Metformin			Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Canagliflozin/Metformin sind nachvollziehbar. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Metformin und Sulfonylharnstoff liegen in einem plausiblen Bereich, obwohl bei Metformin Unschärfen in der Verbrauchsermittlung vorliegen (Angabe von DDD statt Berechnung auf Basis der Fachinformation).
Canagliflozin/Metformin	Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten mit einer fixen Kombinationstherapie Canagliflozin/Metformin, wenn Metformin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	863,93–1262,47	
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)		99,10–259,33	
Fragestellung B: Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff			Der pU hat nur die Kosten für Canagliflozin/Metformin plus Glimepirid angegeben. Bei Fragestellung B fehlt die Angabe der Jahrestherapiekosten für Canagliflozin/Metformin plus Glibenclamid. Das Institut beziffert die Jahrestherapiekosten hierfür auf 908,11–1359,45 € ^d .
Canagliflozin/Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten mit einer fixen Kombinationstherapie Canagliflozin/Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn Metformin und Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	933,56–1454,70	
Metformin + Insulin ^c		620,23–1267,89	
Fragestellung C: Canagliflozin/Metformin plus Insulin			Konsequenterweise sollten für Insulin neben Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden.
Canagliflozin/Metformin + Insulin ^c	Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten mit einer fixen Kombinationstherapie Canagliflozin/Metformin und Insulin ^c , wenn Metformin und Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	1417,06–2463,26	
Metformin + Insulin ^c		620,23–1267,89	
a: Die vom pU gewählte Therapie ist fett dargestellt b: Angaben des pU c: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich d: Berechnung des Instituts basierend auf Angaben in Modul 3 DDD: defined daily dose; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; 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 drei Anwendungsgebiete gleichermaßen.

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Vokanamet® ist basierend auf der derzeitigen Therapie des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit individuell festzulegen, ohne die maximal empfohlene orale Tagesdosis von 300 mg Canagliflozin und 2000 mg Metformin zu überschreiten.

Für Patienten, deren Blutzucker durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird, ist die empfohlene Anfangsdosis von Vokanamet® eine Canagliflozin-Dosis von 50 mg zweimal täglich plus Metformin in der bereits angewendeten oder therapeutisch geeigneten Dosierung, die dieser am nächsten kommt. Bei Patienten, die eine Dosis Vokanamet® mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf Vokanamet® mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden. Bei Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden, sollte die Anfangsdosis Vokanamet® der bereits eingenommenen Gesamttagesdosis von Canagliflozin und Metformin oder der therapeutisch geeigneten Dosis Metformin entsprechen. Vor der Umstellung eines Patienten auf Vokanamet® sollte eine Titration von Canagliflozin (zusätzlich zu der optimalen Metformin-Dosis) in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die Vokanamet® mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann eine Dosiserhöhung auf Vokanamet® mit 150 mg Canagliflozin in Erwägung gezogen werden.

Eine Erhöhung der Vokanamet®-Dosis von 50 mg auf 150 mg Canagliflozin 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 Vorliegen eines nachgewiesenen Volumenmangels wird empfohlen, diesen vor Beginn der Therapie mit Vokanamet® zu korrigieren.

Wenn Vokanamet® als Kombinationstherapie mit Insulin oder einem Insulinsekretagon (z. B. einem Sulfonylharnstoff) angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagons in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

Vokanamet® sollte zweimal täglich, jeweils zu einer Mahlzeit, eingenommen werden, um gastrointestinale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Metformin zu reduzieren. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt werden. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde,

sollte diese eingenommen werden, sobald es dem Patienten auffällt. Für den Fall, dass die nächste Dosis in Kürze ansteht, sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.

Vokanamet® ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma, akuten Erkrankungen, die sich auf die Nierenfunktion auswirken können (z.B.: Dehydration, schwere Infektion, Schock), akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie verursachen können (z.B.: Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Herzinfarkt, Schock), Leberfunktionsstörungen, akuter Alkoholintoxikation, Alkoholismus. kontraindiziert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vokanamet® bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Auch sollte Vokanamet® während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Vokanamet® darf bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder $CrCl < 60 \text{ ml/min}$) nicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate ($eGFR$) von $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bis $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer Kreatininclearance ($CrCl$) von 60 ml/min bis $< 90 \text{ ml/min}$ ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion besonders hoch ist, sollte Vokanamet® bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Insbesondere bei älteren Patienten sind regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen. Das Risiko eines Volumenmangels im Zusammenhang mit Canagliflozin sollte beachtet werden.

Die Laktatazidose ist eine seltene aber schwerwiegende (ohne sofortige Behandlung mit hoher Mortalität assoziierte) metabolische Komplikation, die infolge einer Akkumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Therapie mit Metformin wurden primär bei Patienten mit Diabetes mellitus mit signifikanter Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte gesenkt werden, indem auch andere assoziierte Risikofaktoren überwacht werden, z. B. schlecht kontrollierter Diabetes mellitus, Ketose, längere Nahrungskarenz, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörungen und andere Krankheiten, die mit Hypoxie einher gehen. Bei Verdacht auf metabolische Azidose sollte das Arzneimittel abgesetzt und der Patient umgehend stationär behandelt werden. Die behandelnden Ärzte sollten die Patienten auf die Risiken und Symptome einer Laktatazidose hinweisen.

Vokanamet® wurde nicht an Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus untersucht und wird deshalb zur Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind für Patienten mit normaler Nierenfunktion und mit Nierenfunktionsstörungen, für die gleichzeitige Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel, bei Operationen, für Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind, bei Hämatokrit-Erhöhungen, für ältere Patienten, bei genitalen Pilzinfektionen, bei Herzinsuffizienz und für Urin-Laboruntersuchungen ausführlich in der Fachinformation beschrieben.

Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Vokanamet® liegen nicht vor, jedoch wurden Studien mit den jeweiligen Einzelwirkstoffen Canagliflozin und Metformin durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin (300 mg einmal täglich) und Metformin (2.000 mg einmal täglich) hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin oder Metformin.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen sind für Insulin und Insulinsekretagoga sowie für Diuretika beschrieben. Die Anwendung von Canagliflozin bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, wird nicht empfohlen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen: Die Metabolisierung von Canagliflozin erfolgt hauptsächlich durch eine über die UDP-Glukuronosyltransferasen vermittelte Glukuronid-Konjugation. Canagliflozin wird durch P-Glykoprotein und das Brustkrebs-Resistenz-Protein transportiert. Enzyminduktoren können zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Canagliflozin führen, wodurch die Wirksamkeit vermindert sein könnte. Wenn ein kombinierter Induktor dieser UGT-Enzyme und Transportproteine gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, ist eine Überwachung der glykämischen Kontrolle angebracht, um das Ansprechen auf Canagliflozin bewerten zu können. Auch Cholestyramin kann möglicherweise die Canagliflozin-Exposition reduzieren. Weitere Auswirkungen von Canagliflozin auf andere Arzneimittel sind für Digoxin, Dabigatran, Simvastatin in den Modulen Abschnitt 3.4 ausführlich beschrieben.

Für Metformin werden aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen die Kombination mit Alkohol, iodhaltigen Kontrastmitteln und kationischen Arzneimitteln nicht empfohlen. Glukokortikoide, Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische blutzuckersteigernde Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert und die Häufigkeit der Blutzuckerkontrollen erhöht werden.

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]. 27.03.2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Canagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-12 [online]. 12.06.2014 [Zugriff: 23.06.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 225). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-12_Canagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A14-12 (Canagliflozin): Auftrag A14-24 [online]. 04.08.2014 [Zugriff: 17.09.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 232). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-24_Addendum-zum-Auftrag-A14-12_Canagliflozin.pdf.
5. Janssen-Cilag. Vokanamet Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 25.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. 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.
7. Janssen-Cilag. Canagliflozin/Metformin FDC (Vokanamet): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, zusätzlich zu Diät und Bewegung, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert oder bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tablette erhalten; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung>].
8. Bundesversicherungsamt. Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2014: Festlegung der zu berücksichtigenden Krankheiten nach § 31 Abs. 4 Satz 1 RSAV; Anhörung zur Krankheitsauswahl; Anhörungsschreiben vom 18. Dezember 2012; Anhang 3: Zusammenfassung der Berechnungsergebnisse [online]. 26.11.2012 [Zugriff: 07.10.2014]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/Anhoerungsschreiben_18122012.zip.

9. Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt. Diabetes Mellitus. Berlin: RKI; 2005. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 24). URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ_47.pdf.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2013 [Zugriff: 07.10.2014]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf.
11. Wilke T, Ahrendt P, Schwartz D, Linder R, Ahrens S, Verheyen F. Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138(3): 69-75.
12. AbZ-Pharma. Metformin-CT 1000mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2013 [Zugriff: 06.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Sanofi. Insuman Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 06.02.2014]. 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 „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	nein / 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?