Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Canagliflozin

Vom 4. September 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 17
4. Verfahrensablauf ... 17
5. Beschluss ... 19
6. Anhang ... 35

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 35

B. Bewertungsverfahren ... 45

7. Bewertungsgrundlagen ... 45
8. Bewertungsentscheidung ... 45

8.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 45

8.2 Nutzenbewertung ... 45

8.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 45

8.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 45

8.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 46

8.2.4 Therapiekosten ... 46

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 47

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 48
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 53
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 54
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung ... 54
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 55

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH ... 55

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ... 288
5.3 Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) ... 302
5.4 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ... 308
5.5 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG ... 313
5.6 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH ... 322
5.7 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V. ... 331
5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ... 340
5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH ... 351
5.10 Stellungnahme des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen e.V, Dr. Klausmann ... 360
5.11 Stellungnahme AstraZeneca ... 369
D. Anlagen ... 380
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung ... 380
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 401
3. Addendum des IQWiG ... 473

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Canagliflozin ist der 15. März 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 17. März 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Juni 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Canagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, der in diesem Rahmen nachgereichten Zusatzauswertungen, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums (A14-12) zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der

in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Canagliflozin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Canagliflozin (Invokana®) gemäß Fachinformation:

Invokana® wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:

Monotherapie

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

Kombinationstherapie

Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

[1] Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika sowie für Insulin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Canagliflozin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[2,3]. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[4].

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet[5] zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) und Sitagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel

---

[2] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.
[3] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.
[4] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.
[5] Monotherapie

der ersten Wahl und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Da in der Monotherapie gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet von Canagliflozin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, weitere SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin)), Inkretinmimetika und Insulin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Canagliflozin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[2,3]. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[4].

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet[6] zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 02.05.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung der Beschlüsse auf 2 Jahre), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Saxagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre) vor.

zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren in Kombination mit Metformin für die vorliegende Population (Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen nicht behandelt werden) betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Allein ein mögliches Auftreten von Effekten wie eine Gewichtszunahme oder Hypoglykämien, führt nicht dazu, dass eine Sulfonylharnstofftherapie kontraindiziert ist und als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt. DDP-4-Inhibitoren sind vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.

[6] Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; Zusatznutzen wurde gegebenenfalls jeweils nur in Kombination mit Metformin nachgewiesen.

In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Siehe Ausführungen zu b)

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, weitere SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin)), Inkretinmimetika und Sulfonylharnstoffe.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Canagliflozin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).
In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.
Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[2,3]. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[4].

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet[7] zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin-neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

d) <u>In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u>

Siehe Ausführungen zu d)

[7] Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln oder Insulin.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

Für die Monotherapie mit Canagliflozin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Canagliflozin-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

Für die Kombination von Canagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studie DIA3009 vorgelegt.

Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer die Studie DIA3006 vor, die Canagliflozin und Sitagliptin, jeweils in Kombination mit Metformin, miteinander vergleicht.

Diese Studien werden wie folgt bewertet:

DIA3009

In dieser drei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker mit einer Metformin-Monotherapie bei einer Metformin-Dosis von ≥ 2000 mg pro Tag (≥ 1500 mg wenn eine höhere Dosis nicht toleriert wurde) nicht ausreichend kontrolliert war (HbA1c ≥ 7% und ≤ 9,5% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Metformin-Dosis musste seit mindestens 8 Wochen vor Studienbeginn stabil sein und sollte während der Studie beibehalten werden. Die Patienten in den Interventionsarmen wurden zusätzlich mit 100 mg (483 Patienten) oder 300 mg (485 Patienten) Canagliflozin einmal täglich behandelt. Im Vergleichsarm (484 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise auf 2, 4 oder 6 mg, gegebenenfalls 8 mg (bei Zulassung dieser Dosierung im jeweiligen Land des Studienzentrums) erhöht wurde, wenn mehr als die Hälfte der Nüchternplasmaglukosewerte in den zwei Wochen (ggf. weniger) vor der Visite über 110 mg/dL lagen (mindestens drei Messwerte). Zudem durfte in diesem Zeitraum keine Hypoglykämie aufgetreten sein, die nach Ansicht des Studienarztes eine Dosiserhöhung ausschloss. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde eine Scheintitration (konstante Dosis von entweder 100 mg oder 300 mg Canagliflozin) in den Interventionsarmen durchgeführt.

Die Gesamtpopulation der Studie wurde post-hoc eingegrenzt, um die deutsche Zielpopulation gemäß der Zulassung abzubilden. Studienteilnehmer, die Schleifendiuretika erhielten, bei der Baseline-Visite eine maximale Dosierung von mehr als 3000 mg Metformin oder Metformin XR erhielten, eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2 oder eine CrCl <60 mL/min aufwiesen, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Dadurch reduziert sich die bewertungsrelevante Patientenzahl der Studie um 196 Patienten (100 mg Canagliflozin-Arm), beziehungsweise 198 Patienten (300 mg Canagliflozin-Arm) in den Interventionsarmen, sowie um 193 Patienten im Vergleichsarm. Des Weiteren wurde die in Deutschland nicht zugelassene Dosierung von 8 mg Glimepirid durch verschiedene Vorgehensweisen (Primäre Analyse: Zensierung der Patienten des Glimepirid-Arms bei Wechsel zu 8 mg Glimepirid pro Tag; Sensitivitätsanalyse: Zensierung der Patienten aller Studienarme bei Erreichen der höchsten Dosisstufe; Zusatzanalyse: Zensierung der Länder, in denen eine Dosierung von 8 mg Glimepirid pro Tag zugelassen ist) zensiert. Die Zensierung der Länder, in denen eine 8 mg Dosierung zugelassen ist, stellt dabei eine wenig verzerrte Analyse dar, da die Randomisierung aufgrund der vorgenommenen Stratifizierung nach Ländern aufrechterhalten blieb.

Die Studie DIA3009 ist jedoch insgesamt nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet:

In der Studie DIA3009 war entgegen der Fachinformation[8] von Canagliflozin eine initiale Canagliflozin-Dosierung von 300 mg möglich. Zudem war eine Dosiserhöhung auf 300 mg für Patienten, die mit 100 mg Canagliflozin behandelt wurden, nicht vorgesehen und es erfolgte nur eine Scheintitration. Dies bedingt Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und den Nebenwirkungen.

Die verwendeten Dosierungen und das Titrationsschema von Glimepirid im Vergleichsarm lassen sich aus der entsprechenden Fachinformation[9] prinzipiell ableiten, ausgenommen der in Deutschland nicht zugelassenen 8 mg Dosierung. In der Studie waren fünf sequentielle Dosierungsstufen vorgesehen: 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg und gegebenenfalls, wenn im entsprechenden Land zugelassen, 8 mg Glimepirid. Unberücksichtigt blieb jedoch die Möglichkeit, auch eine Dosierung von 3 mg und 5 mg Glimepirid einzusetzen. Es ist nicht auszu-

[8] Fachinformation Invokana®, Stand: November 2013

[9] Fachinformation Glimepirid-CT, Stand: Juli 2013

schließen, dass diese Dosierungen für einen Teil der Patienten für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausgereicht hätten, ohne das Hypoglykämierisiko unangemessen stark zu erhöhen. Demzufolge wurden im Vergleichsarm nicht alle zulassungskonformen Möglichkeiten ausgeschöpft, um die Patienten optimal einzustellen, wodurch die Aussagekraft der Studienergebnisse weiter eingeschränkt wird.

Zudem lag laut Studienprotokoll der Studie DIA3009 eine symptomatische, dokumentierte Hypoglykämie bereits vor, wenn die gemessene Plasmaglukosekonzentration einen Wert von 70 mg/dL unterschritt. Somit wurde für die Operationalisierung des Endpunkts ein hinsichtlich der klinischen Relevanz niedrigschwelliger Plasmaglukose-Grenzwert verwendet. Dies gilt trotz des in die Operationalisierung eingeschlossenen Vorliegens typischer Symptome (z.B. Schwindel, Kopfschmerz, Bewusstseinstrübung).

Die in der Studie verwendete Operationalisierung von schweren Hypoglykämien war nicht geeignet schwere Hypoglykämien und nicht schwere Hypoglykämien mit ausreichender Sicherheit voneinander abzugrenzen. Das Kriterium Fremdhilfe allein, ohne Eingrenzung auf medizinische Fremdhilfe (insbesondere intravenöse Gabe von Glucose oder Glukagon, Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts) stellt nicht hinreichend sicher, dass nicht auch Hypoglykämien erfasst werden, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen einhergehen.

Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchtern-Plasmaglukose < 110 mg/dL) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[10] für die Einstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[10], erfolgte nicht. Ein Wechsel in die nächsthöhere Dosisstufe war zudem bereits vorgesehen, wenn mehr als die Hälfte der Blutzuckermesswerte in den zwei Wochen vor der Visite über 110 mg/dL lagen. Dies bedeutet, dass Patienten, deren Nüchternplasmaglukose zeitweise unter 110 mg/dL lag, dennoch für eine Auftitration infrage kamen. Ferner wurden auch Patienten mit einem HbA1c-Wert ≤7% eingeschlossen. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

Die straffe Titration von Glimepirid (niedriger Blutzuckerzielwert, Erhöhung der Glimepirid-Dosierung um i.d.R. 2 mg anstelle der laut Fachinformation möglichen 1 mg- Schritte) könnte für Hypoglykämien im Vergleichsarm dieser Studie mitverantwortlich sein. Eine Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffs kann nicht ausgeschlossen werden. Durch die strikten Vorgaben bei der Wahl der Dosierung sank der HbA1c-Wert bei den Patienten im Glimepirid-Arm zu Studienbeginn vergleichsweise stark ab. Das Auftreten von Hypoglykämien war dementsprechend in diesem Zeitraum (bis ca. Woche 18) besonders gehäuft. Im Vergleich zu anderen Studien[11] mit Sulfonylharnstoffen wurde die maximale Dosierung in der Studie schnell erreicht (Median 13 Wochen in der Gesamtpopulation) und war vergleichsweise hoch (Dosisstufe mit der in Deutschland zulässigen maximalen Tagesdosis von 6 mg Glimepirid bei 42% der Patienten und Dosisstufe mit 8 mg Glimepirid bei 34% der Patienten der Gesamtpopulation). Ein möglicher Einfluss des straffen Glimepirid-Titrationsschemas auf das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleichsarm kann auch nicht durch die nachgereichten Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zu den HbA1c-Verläufen der deutschen Zielpopulation der Studie DIA3009 entkräftet und ausgeschlossen werden.

---

[10] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013

[11] z.B. Studie P803 (Sitagliptin plus Metformin versus Glimepirid plus Metformin)

Die Studienergebnisse der Studie DIA3009 können daher insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel stark verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann.

DIA3006

Bei der Studie DIA3006 handelt es sich um eine vier-armige, doppelblinde, randomisierte klinische Studie mit einer Dauer von insgesamt 52 Wochen. Die Behandlung mit Canagliflozin in den Dosierungen von jeweils 100 mg oder 300 mg täglich wurde darin mit der Behandlung mit 100 mg Sitagliptin täglich oder mit Placebo verglichen, jeweils in Kombination mit Metformin. In die Studie wurden insgesamt 1284 Patienten eingeschlossen (100 mg Canagliflozin: 368 Patienten, 300 mg Canagliflozin: 367 Patienten, Sitagliptin: 366 Patienten, Placebo: 183 Patienten), deren Blutzucker mit einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wurde.

Die Studie kann nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da die Kombination von Sitagliptin mit Metformin, wie sie im Vergleichsarm vorgesehen war, nicht der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Fazit:

Die Aussagekraft der Studie DIA3009 ist unter anderem durch die fehlende Möglichkeit der Dosiserhöhung bei Canagliflozin, durch das straffe Glimepirid-Titrationsschema, dem zusätzlich ein niedriger Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dL; Orientierungsgröße des Therapieziels[10]: 100 - 125 mg/dL) zugrunde liegt und durch den niedrigschwelligen Grenzwert für dokumentierte Hypoglykämien (< 70 mg/dL) derart eingeschränkt, dass sich keine valide Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen. In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe aus Studie DIA3009, sowie der Nicht-Berücksichtigung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in Studie DIA3006, kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Canagliflozin in Kombination mit Metformin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) mit Metformin festgestellt wird.

c) <u>In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)</u>

Für die Kombination von Canagliflozin mit einem Sulfonylharnstoff, wenn dieser den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Canagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre.

d) <u>In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren</u>

Für die Kombination von Canagliflozin mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Canagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Für die Kombination von Canagliflozin mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Canagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

Allgemeine Anmerkungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten:

Der Wirkstoff Canagliflozin wurde für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowohl für die Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, als auch für die Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren, zugelassen.

In Placebo-kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Canagliflozin hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes gezeigt werden[12]. Die Größe dieses Effektes ist jedoch insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen deutlich verringert. Für diese Patientengruppen bestehen gemäß EPAR „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“[13].
Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine Gewichtsreduktion[14] und eine Reduktion des Blutdrucks beobachtet[14]. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Canagliflozin zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen und Hypovolämie[15].

Langzeitdaten für Canagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, zum Risiko für maligne Tumore und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

---

[12] EPAR Canagliflozin, S.13f, http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf
[13] EPAR Canagliflozin, S. 4ff
[14] EPAR Canagliflozin, S.16f
[15] EPAR Canagliflozin, S. 9f

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Invokana® (Wirkstoff: Canagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juli 2014):

www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2014).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Canagliflozin wird eine Dosierung von 100 oder 300 mg einmal täglich als Monotherapie und als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 – 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/ Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die

Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer" ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich" dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation[16] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Köpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009" angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimepirid sowie Humaninsulin (NPH-Insulin) jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die Kombination Canagliflozin mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.
Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sons-

[16] Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2012

tiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 19. Dezember 2011, eingegangen am 23. Dezember 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. Februar 2012 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 20. September 2013 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. Februar 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 17. März 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Canagliflozin ist der 15. März 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. März 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Canagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Juni 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Juni 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juli 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Juli 2014 statt.

Mit Schreiben vom 22. Juli 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 4. August 2014 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder

sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. August 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. September 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	17. Januar 2012 25. Februar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. Juli 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juli 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. Juli 2014 5. August 2014 19. August 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. September 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. September 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Canagliflozin

Vom 4. September 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. September 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. November 2014 (BAnz AT 15.12.2014 B1), wie folgt zu ändern:

I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Canagliflozin wie folgt ergänzt:**

Canagliflozin

Beschluss vom: 4. September 2014
In Kraft getreten am: 4. September 2014
BAnz AT 15.12.2014 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Invokana® wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:

Monotherapie

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

Kombinationstherapie

Als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

Anzahl: ca. 221 400 Patienten

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)[17], wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

Anzahl: ca. 468 700 Patienten

c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)[18], wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

Anzahl: ca. 35 900 Patienten

d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Anzahl: ca. 77 400 Patienten

e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Anzahl: ca. 450 000 - 650 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Invokana® (Wirkstoff: Canagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juli 2014):

www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf

[17] Kombination mit Sulfonylharnstoffen ausgenommen (siehe Population c)
[18] Kombination mit Metformin ausgenommen (siehe Population b)

4. Therapiekosten

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Canagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[19]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Canagliflozin	100 mg 300 mg	100 100	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid			
Glibenclamid[20]	3,5 mg	180	182,5 - 1 095
Glimepirid	1 mg - 6 mg	180	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

[19] jeweils größte Packung
[20] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75-10,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Canagliflozin		
100 mg	242,18 €	227,58 € [1,80 €[21]; 12,80 €[22]]
300 mg	357,77 €	336,77 € [1,80 €[21]; 19,20 €[22]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid		
Glibenclamid[23]	14,93 €	12,82 € [1,80 €[21]; 0,31 €[22]]
Glimepirid[23]	16,87 - 82,53 €	14,60 - 75,07 € [1,80 €[21]; 0,47 - 5,66 €[22]]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Canagliflozin	830,67 - 1 229,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid	
Glibenclamid	13,00 - 77,99 €
Glimepirid	29,61 - 152,23 €

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr

[21] Rabatt nach § 130 SGB V.
[22] Rabatt nach § 130a SGB V.
[23] Festbetrag

Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin				
Canagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[19]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin			
Canagliflozin	100 mg 300 mg	100 100	365 365
Metformin[24]	1000 mg	180	365 - 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin			
Glibenclamid[20]	3,5 mg	180	182,5 - 1 095
Glimepirid	1 mg - 6 mg	180	365
Metformin[24]	1000 mg	180	365 -1 095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabe-preis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin		
Canagliflozin 100 mg	242,18 €	227,58 € [1,80 €[21]; 12,80 €[22]]

[24] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1000 - 3000 mg

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
300 mg	357,77 €	336,77 € [1,80 €[21]; 19,20 €[22]]
Metformin[23]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[21] ; 0,62 €[22]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin		
Glibenclamid[23]	14,93 €	12,82 € [4,80 €[21]; 0,31 €[22]]
Glimepirid[23]	16,87 - 82,53 €	14,60 - 75,07 € [1,80 €[21]; 0,47 - 5,66 €[22]]
Metformin[23]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[21] ; 0,62 €[22]]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin	
Canagliflozin + Metformin	863,84 - 1 328,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin	
Glibenclamid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin	46,17 - 177,51 € bzw. 62,78 - 251,75 €

c) <u>In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)</u>

<u>Behandlungsdauer:</u>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff				
Canagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin				
Glibenclamid Glimepirid	kontinuierlich, 1- 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[19]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff			
Canagliflozin	100 mg 300 mg	100 100	365 365
Glibenclamid[20] Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin			
Glibenclamid[20] Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
Metformin[24]	1000 mg	180	365 - 1095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabe-preis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff		
Canagliflozin 100 mg 300 mg	 242,18 € 357,77 €	 227,58 € [1,80 €[21]; 12,80 €[22]] 336,77 € [1,80 €[21]; 19,20 €[22]]
Glibenclamid[23] Glimepirid[23]	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,82 € [1,80 €[21]; 0,31 €[22]] 14,60 - 75,07 € [1,80 €[21]; 0,47 - 5,66 €[22]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin		

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Glibenclamid[23]	14,93 €	12,82 € [4,80 €[21]; 0,31 €[22]]
Glimepirid[23]	16,87 - 82,53 €	14,60 - 75,07 € [1,80 €[21]; 0,47 - 5,66 €[22]]
Metformin[23]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[21] ; 0,62 €[22]]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff	
Canagliflozin + Glibenclamid bzw. Canagliflozin + Glimepirid	843,67 - 1 307,20 € bzw. 860,27 - 1 381,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin	
Glibenclamid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin	46,17 - 177,51 € bzw. 62,78 - 251,75 €

d) <u>In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren</u>

<u>Behandlungsdauer:</u>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln[25]				
Canagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

[25] Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin aufgeführt.

Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[19]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln			
Canagliflozin	100 mg 300 mg	100 100	365 365
Glibenclamid[20] Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1 095 365
Metformin[24]	1 000 mg	180	365 - 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[26]	100 I.E./mL	3 000 I.E.	13 797 I.E. - 27 594 I.E.
Metformin[24]	1 000 mg	180	365 - 1 095
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	100 I.E./mL	3 000 I.E.	13 797 I.E. - 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

[26] durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln		
Canagliflozin 100 mg 300 mg	 242,18 € 357,77 €	 227,58 € [1,80 €[21]; 12,80 €[22]] 336,77 € [1,80 €[21]; 19,20 €[22]]
Glibenclamid[23] Glimepirid[23]	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,82 € [4,80 €[21]; 0,31 €[22]] 14,60 - 75,07 € [1,80 €[21]; 0,47 - 5,66 €[22]]
Metformin[23]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[21] ; 0,62 €[22]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[23]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[21]; 6,22 €[22]]
Metformin[23]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[21] ; 0,62 €[22]]
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[23]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[21]; 6,22 €[22]]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzliche notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[27]	Anzahl/ Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Humaninsulin plus Metformin (ggf. nur Therapie mit Humaninsulin	Blutzuckerteststreifen	12,00 €	1 - 3	365 - 1095	87,60 - 262,80 €
	Lanzetten	3,80 €	1 - 3	365 - 1095	6,94 - 20,80 €
	Einmalnadeln	22,80 €	1 - 2	365 - 730	83,22 - 166,44 €

[27] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung= 200 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. August 2014

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln	
Canagliflozin + Metformin + Glibenclamid bzw. Canagliflozin + Metformin + Glimepirid	876,84 - 1 406,72 € bzw. 893,45 - 1 480,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin; ggf. nur Humaninsulin	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,54 - 850,26 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,37 - 750,74 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	 87,60 - 262,80 € 6,94 - 20,80 € 83,22 - 166,44 €

e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)[28]				
Canagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin				

[28] Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.

Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[19]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)			
Canagliflozin	100 mg 300 mg	100 100	365 365
Humaninsulin (NPH-Insulin)[26]	100 I.E./mL	3 000 I.E.	13 797 I.E. - 27 594 I.E.
Metformin[24]	1 000 mg	180	365 - 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[26]	100 I.E./mL	3 000 I.E.	13 797 I.E. - 27 594 I.E.
Metformin[24]	1 000 mg	180	365 - 1 095
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	100 I.E./mL	3 000 I.E.	13 797 I.E. - 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)		
Canagliflozin 100 mg 300 mg	 242,18 € 357,77 €	 227,58 € [1,80 €[21]; 12,80 €[22]] 336,77 € [1,80 €[21]; 19,20 €[22]]
Humaninsulin (NPH-Insulin)[23]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[21]; 6,22 €[22]]
Metformin[23]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[21] ; 0,62 €[22]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[23]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[21]; 6,22 €[22]]
Metformin[23]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[21] ; 0,62 €[22]]
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[23]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[21]; 6,22 €[22]]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	
Canagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin) bzw. Canagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1 206,04 - 1 979,95 € bzw. 1 239,21 - 2 079,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin; ggf. nur Humaninsulin	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,54 - 850,26 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,37 - 750,74 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. September 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. September 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Mittwoch, 24. Dezember 2014
BAnz AT 24.12.2014 B3
Seite 1 von 10

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Canagliflozin

Vom 4. September 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. September 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. November 2014 (BAnz AT 15.12.2014 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Canagliflozin wie folgt ergänzt:

Canagliflozin

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Invokana® wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:

Monotherapie

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

Kombinationstherapie

Als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Nummer 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

Anzahl: ca. 221 400 Patienten

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)[1], wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

Anzahl: ca. 468 700 Patienten

c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)[2], wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

Anzahl: ca. 35 900 Patienten

d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Anzahl: ca. 77 400 Patienten

e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Anzahl: ca. 450 000 – 650 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Invokana® (Wirkstoff: Canagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juli 2014):

www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf

4. Therapiekosten

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

[1] Kombination mit Sulfonylharnstoffen ausgenommen (siehe Population c)
[2] Kombination mit Metformin ausgenommen (siehe Population b)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Canagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[3]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Canagliflozin	100 mg	100	365
	300 mg	100	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid			
Glibenclamid[4]	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 mg – 6 mg	180	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Canagliflozin		
100 mg	242,18 €	227,58 € [1,80 €[5]; 12,80 €[6]]
300 mg	357,77 €	336,77 € [1,80 €[5]; 19,20 €[6]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid		
Glibenclamid[7]	14,93 €	12,82 € [1,80 €[5]; 0,31 €[6]]
Glimepirid[7]	16,87 – 82,53 €	14,60 – 75,07 € [1,80 €[5]; 0,47 – 5,66 €[6]]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Canagliflozin	830,67 – 1 229,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid	
Glibenclamid	13,00 – 77,99 €
Glimepirid	29,61 – 152,23 €

[3] jeweils größte Packung
[4] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg
[5] Rabatt nach § 130 SGB V
[6] Rabatt nach § 130a SGB V
[7] Festbetrag

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin				
Canagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[3]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin			
Canagliflozin	100 mg	100	365
	300 mg	100	365
Metformin[8]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin			
Glibenclamid[4]	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 mg – 6 mg	180	365
Metformin[8]	1 000 mg	180	365 – 1 095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin		
Canagliflozin		
100 mg	242,18 €	227,58 € [1,80 €[5]; 12,80 €[6]]
300 mg	357,77 €	336,77 € [1,80 €[5]; 19,20 €[6]]
Metformin[7]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[5]; 0,62 €[6]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin		
Glibenclamid[7]	14,93 €	12,82 € [1,80 €[5]; 0,31 €[6]]
Glimepirid[7]	16,87 – 82,53 €	14,60 – 75,07 € [1,80 €[5]; 0,47 – 5,66 €[6]]
Metformin[7]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[5]; 0,62 €[6]]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

[8] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1 000 – 3 000 mg

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Metformin	
Canagliflozin + Metformin	863,84 – 1 328,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin	
Glibenclamid + Metformin bzw.	46,17 – 177,51 € bzw.
Glimepirid + Metformin	62,78 – 251,75 €

c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff				
Canagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[3]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff			
Canagliflozin	100 mg	100	365
	300 mg	100	365
Glibenclamid[4]	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 mg – 6 mg	180	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin			
Glibenclamid[4]	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 mg – 6 mg	180	365
Metformin[8]	1 000 mg	180	365 – 1 095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff		
Canagliflozin		
100 mg	242,18 €	227,58 € [1,80 €[5]; 12,80 €[6]]
300 mg	357,77 €	336,77 € [1,80 €[5]; 19,20 €[6]]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Glibenclamid[7]	14,93 €	12,82 € [1,80 €[5]; 0,31 €[6]]
Glimepirid[7]	16,87 – 82,53 €	14,60 – 75,07 € [1,80 €[5]; 0,47 – 5,66 €[6]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin		
Glibenclamid[7]	14,93 €	12,82 € [1,80 €[5]; 0,31 €[6]]
Glimepirid[7]	16,87 – 82,53 €	14,60 – 75,07 € [1,80 €[5]; 0,47 – 5,66 €[6]]
Metformin[7]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[5]; 0,62 €[6]]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff	
Canagliflozin + Glibenclamid bzw.	843,67 – 1 307,20 € bzw.
Canagliflozin + Glimepirid	860,27 – 1 381,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid jeweils mit Metformin	
Glibenclamid + Metformin bzw.	46,17 – 177,51 € bzw.
Glimepirid + Metformin	62,78 – 251,75 €

d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln[9]				
Canagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

[9] Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin aufgeführt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[3]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln			
Canagliflozin	100 mg	100	365
	300 mg	100	365
Glibenclamid[4]	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 mg – 6 mg	180	365
Metformin[8]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[10]	100 I.E./mL	3 000 I.E.	13 797 I.E. – 27 594 I.E.
Metformin[8]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	100 I.E./mL	3 000 I.E.	13 797 I.E. – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln		
Canagliflozin		
100 mg	242,18 €	227,58 € [1,80 €[5]; 12,80 €[6]]
300 mg	357,77 €	336,77 € [1,80 €[5]; 19,20 €[6]]
Glibenclamid[7]	14,93 €	12,82 € [1,80 €[5]; 0,31 €[6]]
Glimepirid[7]	16,87 – 82,53 €	14,60 – 75,07 € [1,80 €[5]; 0,47 – 5,66 €[6]]
Metformin[7]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[5]; 0,62 €[6]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[7]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[5]; 6,22 €[6]]
Metformin[7]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[5]; 0,62 €[6]]
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[7]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[5]; 6,22 €[6]]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2014

[10] durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 bis 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009")

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[11]	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin plus Metformin (ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)	Blutzuckerteststreifen	12,00 €	1 – 3	365 – 1 095	87,60 – 262,80 €
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1 095	6,94 – 20,80 €
	Einmalnadeln	22,80 €	1 – 2	365 – 730	83,22 – 166,44 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln	
Canagliflozin + Metformin + Glibenclamid bzw. Canagliflozin + Metformin + Glimepirid	876,84 – 1 406,72 € bzw. 893,45 – 1 480,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin; ggf. nur Humaninsulin	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,54 – 850,26 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,37 – 750,74 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen	87,60 – 262,80 €
Lanzetten	6,94 – 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 – 166,44 €

e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)[12]				
Canagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

[11] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. August 2014

[12] Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[3]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)			
Canagliflozin	100 mg	100	365
	300 mg	100	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)[10]	100 I.E./mL	3 000 I.E.	13 797 I.E. – 27 594 I.E.
Metformin[8]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[10]	100 I.E./mL	3 000 I.E.	13 797 I.E. – 27 594 I.E.
Metformin[8]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	100 I.E./mL	3 000 I.E.	13 797 I.E. – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)		
Canagliflozin		
100 mg	242,18 €	227,58 € [1,80 €[5]; 12,80 €[6]]
300 mg	357,77 €	336,77 € [1,80 €[5]; 19,20 €[6]]
Humaninsulin (NPH-Insulin)[7]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[5]; 6,22 €[6]]
Metformin[7]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[5]; 0,62 €[6]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[7]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[5]; 6,22 €[6]]
Metformin[7]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[5]; 0,62 €[6]]
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[7]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[5]; 6,22 €[6]]

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	
Canagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin) bzw.	1 206,04 – 1 979,95 € bzw.
Canagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1 239,21 – 2 079,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin; ggf. nur Humaninsulin	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,54 – 850,26 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,37 – 750,74 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. September 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. September 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

7. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. März 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Canagliflozin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Juni 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

8. Bewertungsentscheidung

8.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

8.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

oder

Studienergebnisse nach Endpunkten[1]:

abzuschwächen.

8.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

8.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

8.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

8.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Canagliflozin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Canagliflozin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Canagliflozin
- **Handelsname:** Invokana®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes Mellitus Typ 2
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.06.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.07.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2014

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-03-15-D-101)

- Modul 1 (931.1 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-465/2014-02-19_Modul1_Canagliflozin.pdf)
- Modul 2 (1.2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-466/2014-02-19_Modul2_Canagliflozin.pdf)
- Modul 3A (1.6 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-467/2014-02-19_Modul3A_Canagliflozin.pdf)

- Modul 3B (1.6 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-468/2014-02-19_Modul3B_Canagliflozin.pdf)
- Modul 3C (1.6 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-469/2014-02-19_Modul3C_Canagliflozin.pdf)
- Modul 3D (1.6 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-470/2014-02-19_Modul3D_Canagliflozin.pdf)
- Modul 3E (1.7 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-471/2014-02-19_Modul3E_Canagliflozin.pdf)
- Modul 4A (758.8 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-473/2014-02-19_Modul4A_Canagliflozin.pdf)
- Modul 4B (4.6 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-474/2014-02-19_Modul4B_Canagliflozin.pdf)
- Modul 4C (858.5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-475/2014-02-19_Modul4C_Canagliflozin.pdf)
- Modul 4D (2.0 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-476/2014-02-19_Modul4D_Canaglflozin.pdf)
- Modul 4E (862.3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-477/2014-02-19_Modul4E_Canagliflozin.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1.4 MB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-105/Informationen%20zur%20zVT_Canagliflozin.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Canagliflozin (Invokana®):

Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:

- **Monotherapie**

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

- **Kombinationstherapie**

Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- **In der Monotherapie,**
  wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird:
  Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

- **In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin),**
  wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:
  Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
  (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

- **In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln,**
  wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:
  Metformin + Humaninsulin
  (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

- **In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum):**
  Metformin + Humaninsulin
  (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)

Stand der Information: März 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.06.2014 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (639.4 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-472/2014-06-12_Nutzenbewertung%20IQWiG_Canagliflozin.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.07.2014
- Mündliche Anhörung: 22.07.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Canagliflozin - 2014-03-15-D-101*

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.07.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Canagliflozin - 2014-03-15-D-101*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.07.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.07.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.07.2014 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Canagliflozin

Stand: 14.07.2014

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	07.07.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	07.07.2014
Deutsche Diabetes Gesellschaft	02.07.2014
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	04.07.2014
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	07.07.2014
Lilly Deutschland GmbH	07.07.2014
Forschergruppe Diabetes e.V.	07.07.2014
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.07.2014
Novartis Pharma GmbH	07.07.2014
Bundesverband niedergelassener Diabetologen e.V, Dr. Klausmann	07.07.2014
AstraZeneca	07.07.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Dr. Fleischmann Hr. Dr. Böhme Fr. Dr. Peters Fr. Wilbertz
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Dr. Wille Fr. Dr. Ujeyl
Deutsche Diabetes Gesellschaft	Hr. Prof. Dr. Müller-Wieland Hr. Prof. Dr. Gallwitz
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Hr. Prof. Dr. med. Paar Hr. Dr. rer. nat. Bornholdt
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Fr. Dr. Fassbender Hr. Pfarr
Lilly Deutschland GmbH	Fr. Beck Fr. Dr. Jung
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Fr. Orben Hr. Dr. Rasch
Novartis Pharma GmbH	Fr. Saliba Fr. Dr. Koch
Bundesverband niedergelassener Diabetologen e.V, Dr. Klausmann	H. Dr. Klausmann
AstraZeneca	Fr. Merens Hr. Dr. Bergner

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	07.07.2014
Stellungnahme zu	Canagliflozin/Invokana®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Janssen-Cilag nimmt im Folgenden zur am 16.06.2014 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Canagliflozin (Invokana®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Janssen-Cilag ist als pharmazeutischer Unternehmer für das Arzneimittel Invokana® direkt betroffen. Im Folgenden wird • ein Überblick über den Stellenwert von Canagliflozin in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus und • eine Zusammenfassung der Stellungnahme gegeben, bevor • die einzelnen Elemente der Stellungnahme im Detail ausgeführt werden. **Stellenwert von Canagliflozin in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus:** Canagliflozin ist ein **neues orales Antidiabetikum** und **Vertreter der neuen Wirkstoffklasse** der SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Die SGLT-2-Inhibitoren senken die Glucoselast im Körper durch Ausscheidung im Urin und durchbrechen damit den durch die Überexpression von SGLT-2 verursachten Circulus vitiosus, der zu einer Verstärkung der diabetischen Stoffwechsellage beiträgt (mit der Folge einer Erhöhung des Risikos für Komplikationen).	

Damit **unterscheiden sich** SGLT-2-Inhibitoren wie Canagliflozin deutlich **von anderen bisher verfügbaren Wirkmechanismen** und stellen eine wichtige Ergänzung der Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus dar. Als solche haben sie bereits Eingang in verschiedene nationale und internationale Leitlinien (NVL, AACE) gefunden. Canagliflozin verfügt als SGLT-2-Inhibitor über einen **insulinunabhängigen Wirkmechanismus** zur Blutzuckerkontrolle beim Typ-2–Diabetes-Mellitus (T2DM). Die Substanz wirkt unabhängig von der Betazellfunktion, Betazellmasse oder der Insulinsensitivität. Dementsprechend kann Canagliflozin im gesamten Spektrum der Diabeteserkrankung angewendet werden, alleine und in Kombination mit allen anderen zugelassenen Medikamenten in der Indikation des Diabetes mellitus-Typ-2, und insbesondere dann, wenn andere Therapieoptionen versagen. Bisherige medikamentöse Therapieansätze sind im Gegensatz zu Canagliflozin direkt oder indirekt von der Insulinsekretion und der Insulinwirkung abhängig, was bedeutet, dass eine nachlassende Wirksamkeit von insulinabhängigen Wirkstoffklassen aufgrund der Progression des Typ-2-Diabetes bzw. des zunehmenden Betazellverlusts zu erwarten ist. Der insulinabhängige Wirkmechanismus führt insbesondere bei Sulfonylharnstoff (SU) und im Rahmen der Insulintherapie zu therapiebedingten Folgekomplikationen wie Gewichtszunahmen und Unterzuckerungen (Hypoglykämien). Es besteht dementsprechend ein hoher medizinischer Bedarf an insulinunabhängigen Antidiabetika.	

Die Therapie mit Canagliflozin z.B. in Kombination mit Metformin stellt eine komplett von der Insulinsekretion unabhängige Therapiemöglichkeit des T2DM dar, die das **Potenzial haben könnte die Lebensdauer der insulinproduzierenden Betazellen zu verlängern und damit den Patienten länger frei von externem Insulin zu halten**. Canagliflozin senkt insulinunabhängig den Blutzuckerspiegel und besitzt **kein intrinsiches Hypoglykämierisiko (in der Monotherapie oder in Kombination mit Metformin ist das Hypoglykämierisiko auf Placeboniveau)**. Canagliflozin führt außerdem zu therapeutisch relevantem **Gewichtsverlust,** der besonders bei jungen adipösen Patienten klinisch gewünscht ist. Der Kalorienverlust aufgrund der erhöhten Glucose-Ausscheidung führt zu einer signifikanten Verminderung des Gewichts. Da Übergewicht ein wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des T2DM ist, wird der therapeutisch relevanten Gewichtsreduktion per se eine wichtige Rolle in der T2DM-Therapie zuteil. Canagliflozin senkt außerdem den **Blutdruck**: Die Erhöhung der renalen Glucose-Ausscheidung durch Canagliflozin geht mit einer leichten osmotischen Diurese und einer verstärkten Natriumexkretion einher (SGLT2 = Natrium-Glukose Cotransporter), die mit einer moderaten Blutdruckreduktion verbunden ist. T2DM ist häufig mit Bluthochdruck assoziiert, welcher ein bedeutender Faktor für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen ist und daher gesenkt werden sollte.	

Canagliflozin wurde in einem **umfangreichen Phase III-Studienprogramm** in 9 Studien und 10 285 Patienten untersucht. In diesem Programm sind 3 aktiv kontrollierte Studien enthalten, die eine Überlegenheit von Canagliflozin gegenüber Glimepirid sowie gegen Sitagliptin zeigen konnten. In einem bereits seit 2009 laufenden Langzeitstudienprogramm mit **3 unterschiedlichen großen Outcomestudien**, die bereits **2017 erste Ergebnisse** liefern werden, werden über 10 000 weitere Patienten untersucht. Diese Studien widmen sich neben der Effektivität unter anderem der kardiovaskulären und renalen Langzeitsicherheit. Canagliflozin wurde erstmals im März 2013 in den USA zugelassen. Die Zulassung durch die EMA erfolgte im November 2013 (in den Dosierungen 100mg und 300mg bei Erwachsenen ohne Altersbeschränkung). In der Zulassung hat die EMA Canagliflozin ein **positives Nutzen-Risiko-Verhältnis** bescheinigt. Bei Canagliflozin gibt es **keine Hinweise auf ein erhöhtes Tumorrisiko** (insbesondere Blasenkrebs). Es gibt darüber hinaus **keine Hinweise auf kardiovaskuläre Risiken** aus dem Phase III-Programm und den laufenden Outcomestudien. Der Zusatznutzen von Canagliflozin wurde in der Kombinationstherapie mit Canagliflozin und Metformin gegenüber der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin nachgewiesen. Aus Sicht von Janssen-Cilag ergibt sich in dieser Population ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**, insbesondere auf Basis der Vermeidung von symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien (auch	

schweren Hypoglykämien). Der Nachweis des Zusatznutzens stützt sich auf eine randomisiert kontrollierte Studie von Canagliflozin in Kombination mit Metformin verglichen mit Glimepirid kombiniert mit Metformin (DIA3009). Parallel wurde Canagliflozin in dieser Patientenpopulation (Patienten, die mit einer Kombinationstherapie mit Metformin zu behandeln sind) in einer randomisiert kontrollierten Studie auch **mit dem bereits positiv vom GBA bewerteten DPP4-Hemmer Sitagliptin verglichen** und zeigte in dem für den GBA bei der Bewertung von Sitagliptin ausschlaggebenden Nutzenparameter Vermeidung von Hypoglykämien einen vergleichbaren Effekt und eine Überlegenheit bei der Blutzuckerkontrolle (Canagliflozin 300mg), in der Senkung des Blutdrucks und des Gewichts.	
Zusammenfassung der Stellungnahme Janssen Cilag hat am 15.03.2014 ein Nutzendossier für 5 Anwendungsgebiete (A-E) beim G-BA eingereicht. Im Anwendungsgebiet B (Zweifachtherapie Canagliflozin + Metformin) beansprucht Janssen-Cilag im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Ver-	Anmerkungen des G-BA siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

gleichstherapie (Glimepirid + Metformin) insgesamt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das IQWiG ist in seiner am 16.06.2014 veröffentlichten Nutzenbewertung der Ansicht, dass die von Janssen Cilag in diesem Anwendungsgebiet vorgelegte direkte Vergleichsstudie DIA3009 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könne, da unklar bleibe, ob die beobachteten Effekte auf Unterschiede in den Wirkstoffen oder auf unterschiedliche Therapieregime (Kombination aus Therapiestrategie und Wirkstoff) zurückzuführen seien (S. 7 oben, IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung Canagliflozin (IQWiG, 2014)). Eine weiterführende Prüfung der vorgelegten Daten und damit des Nutzens und Zusatznutzens von Canagliflozin in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus unterbleibt in dem vom IQWiG vorgelegten Bericht. Janssen Cilag wird in dieser Stellungnahme darlegen, dass die Nicht-Anerkennung der Studie DIA3009 (Vergleich von Canagliflozin in Kombination mit Metformin versus Glimepirid in Kombination mit Metformin) als Grundlage der Zusatznutzenbewertung von Canagliflozin zum einen nicht sachgerecht ist und zum anderen gegen das Gebot der Gleichbehandlung verstößt. Insbesondere bei einer Beachtung des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschuss zum Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin (vom 02.05.2013, geändert am 23.01.2014 (G-BA, 2013a) ist eine Anerkennung der Studie DIA3009 als Basis der Zusatznutzenbewertung von Canagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin zwingend geboten, da im Falle von Canagliflozin eine wesentlich gleich Situation zu derjenigen bei Saxagliptin/Metformin vorliegt. Hätte das IQWiG die Studie DIA3009 als Basis für die Zusatznutzenbewertung herangezogen, so hätte das IQWiG konsequenterweise den Darlegungen von Janssen-Cilag im am 15. März 2014 vorgelegten Dossier zu Canagliflozin folgen müssen, dass Canagliflozin in der Kombinationstherapie mit Metformin einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufweist. Der Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen gründet sich auf einen statistisch signifikanten und therapeutisch relevanten Vorteil bei symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien sowohl im Vergleich von Canagliflozin 100 mg als auch Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid (3,5% vs. 28,7%, OR=0,09[0,05;0,18], p<0,0001,	

RR=0,12[0,07;023], p<0,0001 bzw. 2,5% vs. 28,7%, OR=0,06[0,03;0,14], p<0,0001, RR=0,09[0,04;0,19], p<0,0001, jeweils bei 104 Wochen). Der Vorteil zugunsten von Canagliflozin vs. Glimepirid besteht auch in Bezug auf schwere Hypoglykämien (für 100mg Canagliflozin vs. Glimepirid: 0,7% vs. 3,5%, OR=0,20[0,04;0,90], p=0,0363, RR=0,20[0,04;0,91], p=0,0374; für 300mg Canagliflozin vs. Glimepirid: 0,4% vs. 3,5%, OR=0,10[0,01;0,79], p=0,0287, RR=0,10[0,01;0,80], p=0,0299, jeweils bei 104 Wochen). Der Vorteil bzgl. Hypoglykämien ist unabhängig vom HbA_{1c}-Verlauf und zeigt sich über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen mit einem gleichbleibend niedrigen Risiko für Hypoglykämien (im Gegensatz zu Glimepirid). Der Vorteil zeigt sich auch dann statistisch signifikant, wenn man die Endpunkte Erreichung des Blutzuckerzielwertes mit dem Endpunkt Freiheit von Hypoglykämien kombiniert. einen statistisch signifkanten und therapeutisch relevanten Vorteil in der Senkung des Gewichts von Patienten unter der Therapie von Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg vs. Glimepirid (MW-Differenz -4,72 kg [-5,63;-3,80], p<0,0001 bzw. MW-Differenz -4,95kg [-5,88;-4,023], p<0,0001, jeweils nach 104 Wochen). Die therapeutische Relevanz der Gewichtsveränderung wird deutlich, wenn man die entsprechenden Veränderungen im Body Mass Index (BMI) betrachtet. Jeweils über 60% der übergewichtigen als auch der adipösen Patienten verlieren mindestens eine BMI-Einheit (kg/m^2) an Gewicht, häufig auch mehrere Einheiten (unter Canagliflozin 100mg oder 300mg). Besonders im Bereich der extremen Adipositas (>40kg/m^2) unter Canagliflozin 300mg weist ein Patientenanteil von 20% eine Reduktion von 5 BMI-Einheiten auf. Umgekehrt das Bild im Glimepirid-Arm: hier erfahren bis zu 50% der Patienten eine weitere Gewichtszunahme von 1 bis maximal 3 BMI-Einheiten. Als Mittelwert-Differenz der BMI-Einheiten (kg/m^2) zeigt sich zu 104 Wochen für die deutsche Zielpopulation in der DIA3009 folgendes Ergebnis: Canagliflozin 100mg vs. Glimepirid: -1,67[-1,99;-1,35], p<0,0001; Canagliflozin 300mg vs. Glimepirid: -1,77[-2,10;-1,44]. Den eindeutig patientenrelevanten Vorteilen Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtsverlust sind statistisch signifikant erhöhte Raten von Genitalmykosen unter Canagliflozin gegenüberzustellen (Gesamte Genitalmykosen Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid: 12,7% vs. 1,0%, RR=12,08[3,76;38,79], p<0,0001; Canagliflozin 300mg vs. Glimepirid: 14,8% vs. 1,0%, RR=14,16[4,44; 45,20], p<0,0001); Infektionen der	

Harnwege zeigen dagegen keinen Unterschied zwischen Canagliflozin 100mg bzw. 300mg und Glimepirid. Die aufgetretenen Genitalmykosen sind allerdings typischerweise leicht bis moderat im Verlauf (bei den besonders betroffenen Frauen wurden mehr als 95% der aufgetretenen Genitalinfektionen als leicht bis moderat eingestuft), gut behandelbar, selten rezidivierend und treten typischerweise in den ersten Monaten der Behandlung auf; sie führten darüber hinausnicht zu einer erhöhten Zahl von Studienabbrüchen. Keine der Genitalmykosen wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft. Langzeitschäden bestehen bei Genitalmykosen nicht. Insofern stellen sie keinen zusatznutzenrelevanten Nachteil der Therapie von Canagliflozin dar. Insgesamt verbleiben nach Betrachtung der Ergebnisse der Studie DIA 3009 mindestens zwei patientenrelevante Endpunkte mit positivem Zusatznutzen für Canagliflozin (Vermeidung von Hypoglykämien und therapeutisch relevanter Gewichtsverlust), während dem kein den Zusatznutzen minderndes Schadenspotential gegenübersteht. Der Zusatznutzen ist also insgesamt positiv und entspricht einem Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen (insbesondere im Sinne einer relevanten Vermeidung bedeutsamer Nebenwirkungen). Janssen-Cilag wird im Einzelnen argumentieren: Die Studie DIA3009 bietet eine valide und zu berücksichtigende Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin im Anwendungsgebiet B (Zweifachkombination mit Metformin), weil die Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen der DIA3009 nicht so groß sind, dass sie einer Interpretierbarkeit der Studie entgegenstehen; es ist also entgegen der Einschätzung von IQWiG ein Vergleich der Wirkstoffe Canagliflozin und Glimepirid auf Basis der DIA3009 möglich. Dies ergibt sich insbesondere daraus, dass hier eine Situation wesentlich gleich mit der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin vorliegt. In der Nutzenbewertung Saxagliptin/Metformin hatte der GBA Studien mit ähnlich zur DIA3009 gestalteten Vergleichsarmen als aussagekräftig anerkannt (unterschiedliche Therapiestrategien lagen aus seiner Sicht also nicht vor oder nicht in einem solchen Ausmaße, dass sie die Aussage über die Zusatznutzenparameter verzerren). Dies äußert sich nicht zuletzt darin, dass die jeweiligen HbA_{1c}-Verlaufskurven vergleichbare Verläufe zeigen. Schon aus Gründen der Gleichbehandlung ist daher eine Anerkennung der Studie DIA3009 geboten (ausführlich Abschnitt 1	

der Stellungnahme). Glimepirid entsprechend der Zulassung titriert wurde und diese Titration nicht überdurchschnittlich viele Hypoglykämien hervorriefen (Abschnitt 2) und die Titration von Glimepirid bzw. Canagliflozin (Pseudotitration) bei Patienten vorgenommen wurde, deren Nüchternblutzuckerwert im Median und Mittelwert deutlich über dem im Studienprotokoll vorgegebenen, in der Fachwelt und vom Gemeinsamen Bundesausschuss akzeptierten und durch Outcome-Studien bestätigten Zielwert von 110 mg/dl lag und auch deutlich über dem Wert von 125mg/dl lag. Es kann also davon ausgegangen werden, dass jeweils höchst behandlungsbedürftige Patienten therapiert worden sind. Das zeigt sich beispielsweise, wenn man den Nüchternblutzuckerwert von Patienten bei Therapiebeginn betrachtet (mit Canagliflozin 100mg / 300mg oder Glimepirid 1mg). Die Mittelwerte (LOCF-Berechnung) lagen hier bei 167,4 mg/dl (Canagliflozin 100 mg), 169,1mg/dl (Canagliflozin 300 mg) bzw 169,2mg/dl (Glimepirid) (Abschnitt 3). die Auswertung der Studie mittels valider Methoden um die in Deutschland nicht zugelassene Glimepirid-Dosierung von 8mg korrigiert wurde (3 Analysemethoden, insbesondere Zensierung der Patienten mit 8 mg-Gabe). Zur Ergänzung der Analysen im Dossier wird dabei eine Analyse vorgelegt, die innerhalb der deutschen Zielpopulation auschließlich Patienten aus Ländern betrachtet, in denen die 8mg-Dosis Glimepirid nicht zugelassen ist (Abschnitt 4). die Abweichung zwischen der DIA3009 und der Posologie der Fachinformation von Invokana® keine relevante Einschränkung der Aussagekraft der DIA3009 für die Zusatznutzenbewertung darstellen (in der DIA3009 wurden die Dosierungen 100mg und 300mg parallel zueinander eingesetzt; in der Fachinformation ist vorgesehen, dass die Patienten immer mit 100mg Canagliflozin starten und bei Bedarf ohne konkreten Zeitpunkt auf die 300mg-Dosis wechseln können). Die DIA3009 liefert einen Korridor an Werten, der es erlaubt, die zu erwartenden Effekte von Canagliflozin, die unter Anwendung der Fachinformation entstehen, valide abzuschätzen. Insbesondere stellt die Einschätzung des Sicherheitsprofils unter Betrachtung der Ergebnisse zur 300mg-Dosis von Canagliflozin eine eher konservative Schätzung dar (Abschnitt 5). Insgesamt ergibt sich sowohl aus sachlichen als auch formalen Gründen (Gleichbehandlung) keine Einschränkung der Aussagekraft der	

DIA3009 für den Zusatznutzen von Canagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin. Sie ist vollumfänglich hierfür anzuerkennen. Hätte das IQWiG die Studie DIA3009 anerkannt, so hätte es zu folgendem Schluss gelangen müssen, was den Zusatznutzen angeht: Es ergibt sich ein positiver Nutzen durch die Vermeidung von Hypoglykämien (auch schweren Hypoglykämien). Hypoglykämien werden dabei über den gesamten Verlauf (104 Wochen) der Studie DIA 3009 vermieden und nicht nur in den ersten Wochen der (Glimepirid-) Titrationsphase dieser Studie. Janssen-Cilag legt weiter unten umfangreiche Analysen zum Zeitverlauf des Auftretens von Hypoglykämien vor, die dies bestätigen (Abschnitt 7). Ein weiterer positiver Nutzen ergibt sich durch therapeutisch relevante Gewichtsreduktion. Janssen-Cilag legt hierzu weiter unten neue Auswertungen zur Gewichtsveränderung der Patienten in der DIA3009–Studie vor (nach therapeutisch relevanter Veränderung des BMI der Patienten) (Abschnitt 8). Ergänzend wird auf den positiven Effekt von Canagliflozin auf den Blutdruck hingewiesen (Abschnitt 9). Dem positiven Zusatznutzen stehen potentiell eine erhöhte Rate von Genitalmykosen gegenüber. Die Genitalmykosen sind allerdings typischerweise leicht bis moderat im Verlauf, gut behandelbar, nicht rezidivierend und treten typischerweise in den ersten Monaten der Behandlung auf. Insofern stellen sie keinen zusatznutzenrelevanten Nachteil der Therapie von Cangliflozin dar. Um dies nachzuweisen hat Janssen-Cilag weiter unten umfangreiche Analysen der Harnweg- und Gentialinfektionen vorgelegt (Abschnitt 10). Insgesamt verbleiben nach Betrachtung der Ergebnisse der Studie DIA3009 mindestens zwei patientenrelevante Endpunkte mit positivem Zusatznutzen für Canagliflozin (Vermeidung von Hypoglykämien und therapeutisch relevanter Gewichtsverlust), während dem kein den Zusatznutzen minderndes Schadenspotential gegenübersteht. Der Zusatznutzen ist also insgesamt positiv und entspricht einem Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen (insbesondere im Sinne einer relevanten Vermeidung bedeutsamer Nebenwirkungen). Zudem ist darauf hinzuweisen, dass sich bei Canagliflozin aus den Zu-	

lassungsstudien keine relevanten Signale hinsichtlich erhöhter Sicherheitsrisiken, insbesondere was Tumore angeht, ergeben haben. Insbesondere hinsichtlich Blasenkrebs war die Inzidenz in den Studien von Canagliflozin nicht erhöht verglichen mit den Vergleichsarmen. Die Inzidenz von Blasenkrebs in allen Canagliflozin-Studien lag bei 86 Fällen pro 100 000 Patientenjahre (Cana 100 mg), 116 Fälle pro 100 000 Patientenjahre (Cana 300 mg) und 84 Fälle pro 100 000 Patientenjahre (Vergleichsarme). Die Inzidenz bewegt sich damit im Normalbereich von 40 bis 140 Fällen pro 100.000 Patientenjahre. Die European Medicines Agency sieht daher keine Häufung von Blasenkrebs bei Canagliflozin. Aktuell gibt es keine Hinweise auf eine erhöhte Tumorinzidenz; weitere Informationen werden monitoriert im Rahmen der Langzeitstudien und der Spontanerfassung (Abschnitt 11). Weitere Themen in der Stellungnahme sind: Eine Übersicht der Langzeitstudien von Janssen-Cilag zu Canagliflozin, die bereits 2017 erste Ergebnisse liefern werden (Abschnitt´14). Der therapeutische Bedarf im Bereich Typ-2-Diabete mellitus (Abschnitt 15) Der Stellenwert der Patientengruppen, für die Sulfonylharnstoff nicht in Frage kommt (Abschnitt 16). Die im Bericht von IQWiG und im Dossier von Janssen-Cilag dargestellten Patientenzahlen (Abschnitt 17). Anmerkungen zu kleineren Aspekten im IQWiG-Bericht (Abschnitt 18). Anmerkung zu den gezeigten Werten und Analysen: In dieser Stellungnahme werden teilweise neue Auswertungen von Daten zu Canagliflozin gezeigt. Die im Dossier zu Canagliflozin vorgelegten Ergebnisse, insbesondere diejenigen im Vergleich Canagliflozin in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid in Kombination mit Metformin behalten ihre Gültigkeit und sind in Zusammenhang mit den in dieser Stellungnahme vorgelegten Analysen zu sehen. Alle Analysen beziehen sich auf die deutsche Zielpopulation. Falls nicht anders ausgewiesen ist die primäre Analysemethode wie im Dossier, Modul 4B, definiert (vgl. auch Abschnitt 4 dieser Stellungnahme) verwendet. Die Analysen sind, falls nicht anders ausgewiesen, mit der	

MMRM-Analysemethode erstellt (LOCF-Analysen werden verwendet, wo angebracht, beispielsweise in Abschnitt 1 aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den LOCF-Analysen von Saxagliptin/Metformin zum Endpunkt HbA1c). Die methodischen Anmerkungen auf S. 76, Modul 4B, des Dossiers von Janssen-Cilag zu Canagliflozin behalten ihre Gültigkeit.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Studie DIA3009 ist interpretierbar (wesentliche Gleichheit zu bisherigen G-BA-Entscheidungen) Glimepirid-Titrationsschritte in der Studie DIA3009 sind fachinformationskonform und lösen keine Hypoglykämien aus Nüchternblutzuckerwerte bei Behandlungsbeginn und bei Auftitration: Patienten waren behandlungsbedürftig Valide Aussagen zum Zusatznutzen durch Zensierung von Patienten mit nicht in Deutschland zugelassener Glimepirid-Dosis 8 mg Dosiswechsel Canagliflozin (Studie versus Fachinformation) schränkt Aussagekraft der Studie DIA3009 nicht ein Zwischenfazit: Studie DIA3009 als Basis der Zusatznutzenbewertung von Canagliflozin Vermeidung von (auch schweren) Hypoglykämien bietet Zusatznutzen im Langzeitverlauf Therapeutische Relevanz von Gewichtsveränderungen (anhand von Veränderungen in BMI-Einheiten) und BMI-Kategorieverbesserungen Medizinische Relevanz einer Blutdrucksenkung	

	Harnwegsinfektionen und Genitalmykosen sind im Schweregrad leicht bis moderat, gut behandelbar, nicht rezidivierend und führen nicht zu Unterschieden in Therapieabbrüchen Keine erhöhten Tumorrisiken unter Canagliflozin Zusammenfassung Zusatznutzen gegenüber Metformin+Glimepirid: Canagliflozin hat einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Zweifachkombination mit Metformin Gesamtblick auf die Evidenz: Zusatznutzen aus direkter Vergleichsstudie gegen Sitagliptin ableitbar Langzeitevidenz aus seit 2009 laufendem Langzeitstudienprogramm (3 große Outcomestudien) bereits 2017 zu erwarten Therapeutischer Bedarf und Einordnung in den Kontext der Behandlung von Typ-2-Diabetes Patientengruppe, für die Sulfonylharnstoff ungeeignet ist, ist abgrenzbar Patientenzahlen Weitere Aspekte Anmerkung zu den gezeigten Werten und Analysen: In dieser Stellungnahme werden teilweise neue Auswertungen von Daten zu Canagliflozin gezeigt. Die im Dossier zu Canagliflozin vorgelegten Ergebnisse, insbesondere diejenigen im Vergleich Canagliflozin in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid in Kombination mit Metformin (Modul 4B) behalten ihre Gültigkeit und sind in Zusammenhang mit den in dieser Stellungnahme vorgelegten Analysen zu sehen. Alle Analysen beziehen sich auf die deutsche Zielpopulation. Falls nicht anders ausgewiesen ist die primäre Analysemethode wie im Dossier, Modul 4B, definiert (vgl. auch Abschnitt 4 dieser Stellung-	

	nahme) verwendet. Die Analysen sind, falls nicht anders ausgewiesen, mit der MMRM-Analysemethode erstellt (LOCF-Analysen werden verwendet, wo angebracht, beispielsweise in Abschnitt 1 aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den LOCF-Analysen von Saxagliptin/Metformin zum Endpunkt HbA1c). Die methodischen Anmerkungen auf S. 76, Modul 4B, des Dossiers von Janssen-Cilag zu Canagliflozin behalten ihre Gültigkeit. <u>Abkürzungen:</u> CRF = Case Report Form CSR = Clinical Study Report G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss HbA_{1c} = Hämoglobin A1c IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit LOCF = Last Observation Carried Forward MMRM = Mixed-Effect Model Repeated Measure NBZ = Nüchternblutzucker NVL = Nationale Versorgungsleitlinie pU = pharmazeutisches Unternehmen T2DM = Typ-2-Diabetes mellitus UE = unerwünschtes Ereignis vs. = versus 146	
S. 20, 12-17,	**1. Die Studie DIA3009 ist interpretierbar (wesentliche Gleichheit zu bisherigen G-BA-Entscheidungen)** Das IQWiG hat in seinem Bericht vom 16.06.2014 zur Nutzenbewertung von Canagliflozin die Studie DIA3009 als nicht geeignet	

S. 22, 1-2	angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Canagliflozin abzuleiten. Im Folgenden wird der Nachweis geführt werden, **dass dies nicht sachgerecht ist, sondern dass die Studie DIA3009 eine valide Basis für die Ableitung des Zusatznutzens in der Kombinationstherapie Canagliflozin mit Metformin ist**. Ebenso verstößt die Nichtanerkennung der DIA3009 gegen das **Prinzip der Gleichbehandlung**. IQWiG argumentiert insbesondere, dass in den Canagliflozin-Armen der Studie DIA3009 (fixe Dosierung mit „Scheintitration") und dem Glimepirid-Arm (echte Titration) unterschiedliche Therapiestrategien vorliegen, so dass nicht mehr klar sei, ob in dieser Studie wirklich ausschließlich Wirkstoffe verglichen werden oder Therapiestrategien plus Wirkstoffe. Allerdings lässt das IQWiG dabei außer Acht, dass der G-BA insbesondere im Rahmen der Nutzenbewertung zu Saxagliptin / Metformin (G-BA, 2013a) mit der Studie DIA3009 vergleichbare Studien als interpretierbar in Bezug auf einen Zusatznutzen anerkannt hat. Im Folgenden wird gezeigt werden, dass die Studie DIA3009 wesentlich gleich ist mit Studien, die Basis des (positiven) Zusatznutzenbeschlusses zu Saxagliptin/Metformin sind (G-BA, 2013a). Insofern lässt sich zeigen, dass selbst wenn unterschiedliche Therapiestrategien vorlägen, die Studie interpretierbar in Bezug auf einen Zusatznutzen ist. Sie ist daher als Basis für die Zusatznutzenbewer-	

	tung von Canagliflozin anzuerkennen. **Anmerkung IQWiG** Im IQWiG-Bericht sind folgende Anmerkungen zu lesen:	
S. 20 Zeile 4-6	*„Die Studie DIA3009 stellt daher einen Vergleich von 2 Therapieregimes (Therapiestrategie plus Wirkstoff) und nicht allein zweier Wirkstoffe dar.“*	
S. 20 und 21 Zeile 12-17 und Zeile 1-2	*„Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der HbA_{1c}-Wert-Veränderung, so zeigt sich, dass unter der zielwertgerichteten Therapie mit Glimepirid in den ersten Wochen der Studie ein schnelles Absinken des HbA_{1c}-Wertes vorliegt. Der minimale mittlere HbA_{1c}-Wert wird nach etwa 18 Wochen erreicht. Auch in den Canagliflozinarmen ist eine anfängliche Senkung der HbA_{1c}-Werte zu beobachten. Diese ist in Relation zum Glimepiridarm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz zwischen dem 100 mg Canagliflozinarm und dem Glimepiridarm ist nach ca. 18 Wochen am größten (0,26 Prozentpunkte).“*	
	Stellungnahme Janssen-Cilag Das IQWiG hat bereits mehrfach Studien mit Typ-2-Diabetes mellitus Patienten als nicht interpretierbar betrachtet, weil in den jeweili-	

	gen Studien Arme mit unterschiedlichen Therapiestrategien verglichen worden seien. Das IQWiG argumentiert in diesen Fällen, dass eine Kombination aus Therapiestrategie + Wirkstoff vorliege und nicht klar sei, ob die gezeigten Effektunterschiede auf die unterschiedlichen Wirkstoffe alleine zurückzuführen seien (Linagliptin - Studie 1218.20, Saxagliptin - Studien D1680C00001 und D1680L00002 (IQWiG, 2012; IQWiG, 2013a)). In mehreren Fällen (Linagliptin und insbesondere Saxagliptin bzw. Saxagliptin/Metformin FDC) ist der Gemeinsame Bundesausschuss dieser Argumentation nicht gefolgt, sondern hat die betreffenden Studien als interpretierbar angesehen. Im Folgenden wird argumentiert, dass im Falle von Canagliflozin **ein wesentlich gleicher Fall vorliegt, insbesondere wenn man mit dem Beschluss des GBA zu Saxagliptin/Metformin vergleicht**. Aus diesem Grund ist die Studie DIA3009 als Basis für die Zusatznutzenbewertung von Canagliflozin anzuerkennen. Im Folgenden wird insbesondere der Vergleich mit Saxagliptin/Metformin geführt. **Situation bei Saxagliptin/Metformin:** Zur frühen Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin lagen 2 Studien mit den Armen Saxagliptin plus Metformin mit einer Thera-	

	pie aus Glimepirid plus Metformin (Studie D1680L00002) oder Glipizid plus Meformin (Studie D1680C00001) vor. In den tragenden Gründen des G-BA zur Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin FDC wurden sowohl die Studie D1680L00002 versus Glimepirid + Metformin als auch die Studie D1680C00001 versus Glipizid + Metformin im Bewertungsverfahren berücksichtigt und waren Grundlage für den betreffenden Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss. Bei der Studie D1680L00002 handelt es sich um eine 52-wöchige, direkt vergleichende randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, an der ausschließlich ältere Patienten (≥65 Jahre) teilgenommen haben, die unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend therapiert waren (HbA_{1c} ≥7,0 % ≤9,0 %). Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder 5 mg Saxagliptin 1-mal täglich zusätzlich zu Metformin (in Abhängigkeit von der Metformin-Dosis vor Studienbeginn standardisiert auf 250 bis 4000 mg täglich). bzw. im Kontrollarm 1 – 6 mg Glimepirid 1-mal täglich. Dabei betrug die Anfangsdosis von Glimepirid 1 mg und wurde in den ersten 12 Wochen der Studie (Titrationsphase) in Intervallen von 3 Wochen in Abhängigkeit vom Nüchternblutzuckerwert (>110 mg/dL) aufdosiert. Das IQWiG ist bei der Studie der Ansicht, dass ein Vergleich zweier kombinierter Interventionen (Therapieregime plus Wirkstoff) vorliegt. Die Bewertung des IQWiGs basiert auf der Tatsache, dass nur	

	in der Glimepirid-Gruppe, nicht jedoch in der Saxagliptin-Gruppe eine zielwertgerichtete Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff durchgeführt wurde. Im Saxagliptin-Arm wurde eine fixe Dosis angewandt (IQWiG, 2013b). Den Kern der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformn bildet die Studie D1680C00001 (diese Studie ist auch für den hier zu führenden Vergleich zentral). Bei der direkt vergleichenden randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie D1680C00001 mit (52-wöchige Behandlungs- und 52-wöchige Erweiterungsphase) wurden erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, bei denen trotz einer Metformin-Monotherapie mit einer Tagesdosis ≥1500 mg keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Dabei wurde eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle definiert als HbA_{1c}-Wert über 6,5%. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von 6,5% ≤10%. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten des Interventionsarmes über den gesamten Studienverlauf 5 mg Saxagliptin 1-mal täglich zusätzlich zu Metformin (in Abhängigkeit von der Dosis vor Studienbeginn standardisiert auf 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg oder 3000 mg täglich). Die Initialdosis von Glipizid betrug 5 mg zusätzlich zu Metformin und wurde in den ersten 18 Wochen der Studie um jeweils 5 mg in Intervallen von 3 Wochen auf bis zu 20 mg aufdosiert, solange der Nüchternblutzuckerwert über 110 mg/dL lag.	

	Auch bei dieser Studie führte das IQWiG die Ablehnung der Studie zur Bewertung darauf zurück, dass Therapiestrategie plus Wirkstoff verglichen wird und nicht klar sei, ob der Unterschied in den Effekten allein auf die Wirkstoffe zurückgehe (IQWiG, 2013b). **Vergleich Canagliflozin mit Saxagliptin/Metformin** Stellt man die Studie DIA3009 diesen Studien gegenüber (vgl. Tabelle 1), so zeigt sich eine wesentliche Gleichheit mit den genannten Saxagliptin-Studien: Bei der Studie DIA3009 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den drei Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Glimepirid, jeweils in Kombination mit Metformin. Es wurden erwachsene Frauen und Männer (18-80 Jahre) mit T2DM eingeschlossen, deren Blutzucker unter Behandlung mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert war. Die Dauer der Behandlungsphase und der Verlängerungsphase betrugen je 52 Wochen (Gesamtdauer 104 Wochen). In der Studie DIA3009 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.	

	Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der Studie DIA3009 für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin gegenüber der zVT des G-BA nicht herangezogen werden kann. Die Begründung liegt auch hier darin, dass zwischen den bezüglich der Vorgabe von Blutzuckerzielwerten und den dadurch induzierten Therapiestrategien relevante Unterschiede lägen. In den Canagliflozin-Armen der Studie konnten keine Blutzuckerzielwerte durch Dosisanpassung angestrebt werden (die „Titration“ auf Zielwerte erfolgte ohne Dosisänderung lediglich zum Zweck der Verblindung), da eine fixe Dosierung eingesetzt wurde. Im Glimepirid-Arm war eine algorithmisch vorgegebene Titration an normnahen Zielwerten orientiert. Für das IQWiG bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder auf die Kombination aus Therapiestrategie und Wirkstoff zurückzuführen sind. Das grundsätzliche Studiendesign der Studie DIA3009 (Vergleich von Armen mit fixer Dosis vs. einem Arm mit Titration) ist ohne Alternative. Wenn man im Glimepirid Arm die Titration ausschließt, wären einerseits zwar nur Unterschiede in der Substanz vorhanden, andererseits wäre die Studie jedoch wegen fehlender Fachinformationskonformität von Glimepirid abzulehnen. Des Weiteren wäre hier ein klinisch nicht relevanter Glimepirid-Arm zum Vergleich herangezogen worden, da gerade die Titration von Glimepirid die klinische Realität darstellt.	

	Würde man andererseits im Canagliflozin-Arm eine Titration nach Blutzuckerzielwerterreichung vorsehen, so würde hierdurch ein nicht durch die Fachinformation gedeckter Therapiearm entstehen, der keine klinische Relevanz besitzen würde. Canagliflozin hat wie zum Beispiel Saxagliptin grundsätzlich eine feste Dosierung ohne Titrationsschritte. Die beiden Dosierungen sind als Alternativdosierungen anzusehen. Da unabhängig von der Substanz die zVT hier gleich ist (Metformin plus Sulfonylharnstoff), und Sulfonylharnstoffe titriert werden, ergibt sich hierdurch ein Problem, dass man nur dadurch auflösen kann, dass beide Substanzen im Rahmen ihrer Therapieintentention gegeben werden: Sulfonylharnstoffe werden titriert, Canagliflozin als feste Dosis ohne Titration gegeben. Zur Verblindung der Studienarme muss demzufolge eine Placebotitration im Canagliflozin-Arm eingeführt werden. Damit ergeben sich zwangsläufig die vom IQWiG herausgestellten Unterschiede: einerseits unterschiedliche Substanzen, andererseits Titration versus keine Titration. Schon wegen dieser Tatsache die Studie abzulehnen, würde grundsätzlich einen Vergleich zwischen Canagliflozin und Glimepirid unmöglich machen. Um eine Nutzenbewertung dennoch möglich zu machen geht es im Kern darum, **eine Einschätzung zu entwickeln, wann die Unterschiede zwischen zwei solchen Studienarmen (titriert vs. fix)**	

	soweit akzeptabel sind, dass eine Interpretation in Bezug auf den Zusatznutzen der Wirkstoffe möglich ist. Bei Saxagliptin/Metformin ist aus Sicht des GBA eine solche Interpretationsmöglichkeit gegeben. Dies macht sich zum einen an **strukturellen Kriterien der Studie fest**, die oben als wesentlich gleich dargestellt worden sind. Das macht sich darüber hinaus aber auch am Verlauf der aus den beiden Armen **resultierenden HbA_{1c}-Kurven fest**. Insbesondere, wenn diese nahe genug beieinander liegen, ist eine Interpretierbarkeit gegeben. Auch hier hat der GBA mit seiner Entscheidung die bei Saxagliptin/Metformin festgestellten Kurven als nahe genug beieinander liegend angesehen. Im Folgenden wird daher gezeigt, • dass die Studie DIA3009 in wesentlichen Strukturmerkmalen gleich mit den genannten Saxagliptin/Metformin-Studien ist und • dass bei Canagliflozin wesentlich gleiche HbA_{1c}-Kurvenverläufe im Vergleich zu Saxagliptin/Metformin vorliegen. Die Studie DIA3009 (Canagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin) weist wesentlich gleiche Kriterien zu den Studien D1680C00001 (Saxagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin)	

	und D1680L00002 (Saxagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin) auf. Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert betrug in der Studie D1680C00001 Saxagliptin + Metformin versus Glipizid + Metformin 7,7%. In der Studie DIA3009 betrug der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert für die Zielpopulation im Canagliflozin + Metformin-Arm 7,8%. Die beiden Zielpopulationen der Studien weisen somit einen vergleichbaren mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert auf. In der Studie D1680C00001 wurde Glipizid verwendet. Dieser Sulfonylharnstoff ist in Deutschland nicht zugelassen, wurde in der Studie jedoch gemäß Fachinformation eingesetzt und vom GBA als gleichwertig zu Glimepirid anerkannt. In der Studie D1680L00002 Saxagliptin + Metformin versus Glimepirid + Metformin betrug der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert 7,6% und ist somit ebenfalls ein vergleichbarer mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert zur Studie DIA 3009. In der Studie D1680L0002 wurde Glimepirid verwendet. Der Sulfonylharnstoff wurde analog zur Studie DIA3009 laut Vorgaben der Fachinformation für Glimepirid gegeben (Fachinformation Glimepirid 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juni, 2013). Das IQWiG kritisiert zwar eine „*zielwertgerichtete Therapie*“, der G-BA hat dieses Schema der Studien D1680C00001 und	

D1680L00002 jedoch im vorangegangen Dossier zu Saxagliptin/Metformin FDC anerkannt (IQWiG, 2013b).

Auf Grund der aufgeführten Strukturmerkmale in den genannten Studien kann von einer **wesentlichen Gleichheit der Studien** ausgegangen werden. Tabelle 1 fasst den Vergleich der beiden Studien zusammen.

Tabelle 1: Zusammenfassung des Vergleichs der Studien DIA3009 (Canagliflozin), D1680C00001 und D1680L00002 (Saxagliptin)

Kriterium	**DIA3009 Canagliflozin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin**	**D1680C00001 Saxagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin**	**D1680L00002 Saxagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin**
Mittlerer HbA_{1c}-Ausgangswert (SD) in %	Canagliflozin 100 mg: 7,8 (0,8) Canagliflozin 300 mg: 7,8 (0,8) Glimepirid: 7,8 (0,8)	Saxagliptin: 7,7 (0,9) Glipizid: 7,7 (0,9)	Saxagliptin: 7,6 (0,7) Glimepirid: 7,7 (0,6)
Titrationsschema für Glimepirid bzw. Glipizid	Anfangsdosis: 1 mg/Tag Glimepirid (Dosisstufe 1) Dosiserhöhungen waren im	Anfangsdosis: 5 mg/Tag Dosiserhöhung in den ersten 18 Wochen um 5 mg in Inter-	Anfangsdosis: 1 mg/Tag Dosiserhöhungen waren im Studien-verlauf in folgenden

			Studienverlauf in folgenden Schritten möglich: Dosisstufe 2: 2 mg/Tag Dosisstufe 3: 4 mg/Tag Dosisstufe 4: 6 mg/Tag Dosisstufe 5: 8 mg/Tag je nach Zulassung im jeweiligen Land waren 6 oder 8 mg die maximale Dosierung vorgegeben	vallen von 3 Wochen auf max. 20 mg/Tag	Schritten möglich: 2, 3, 4 oder 6 mg		
		Entscheidungsbasis für eine Dosiserhöhung	≥50% der vom Patienten gemessenen Nüchternplasmaglukosewerte (≥3 Messungen waren empfohlen) lagen >110 mg/dL (>6 mmol/l) in den 2 Wochen vor einer Visite und in diesem Zeitraum keine Hypo-	Nüchternplasmaglukose-wert >110 mg/dl	Blutzuckerzielwert: Die Glimepiriddosis wurde in den ersten 12 Wochen der Behandlung in 3-wöchigen Intervallen hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über >110 mg/dL lagen oder die höchst verträgliche Dosis		

	glykämien, die nach Ansicht des Prüfarztes eine Dosiserhöhung ausschlossen		erreicht wurde
Differenz HbA_{1c}-Wert Intervention vs. Kontrolle zu Woche 18 bzw. Woche 24	0,23 Prozentpunkte (Woche 18)	0,30 Prozentpunkte (Woche 18)	0,25 Prozentpunkte (Woche 24)

In den beiden Armen der Studie D1680C00001 zeigen sich die in Abbildung 1 aufgeführten Verläufe der HbA_{1c}-Werte (Mittelwerte) über die Dauer der Studie. Die maximale Differenz zwischen dem Saxagliptin + Metformin-Arm und dem Glipizid + Metformin-Arm ist in Woche 18 erreicht und beträgt 0,30 Prozentpunkte.

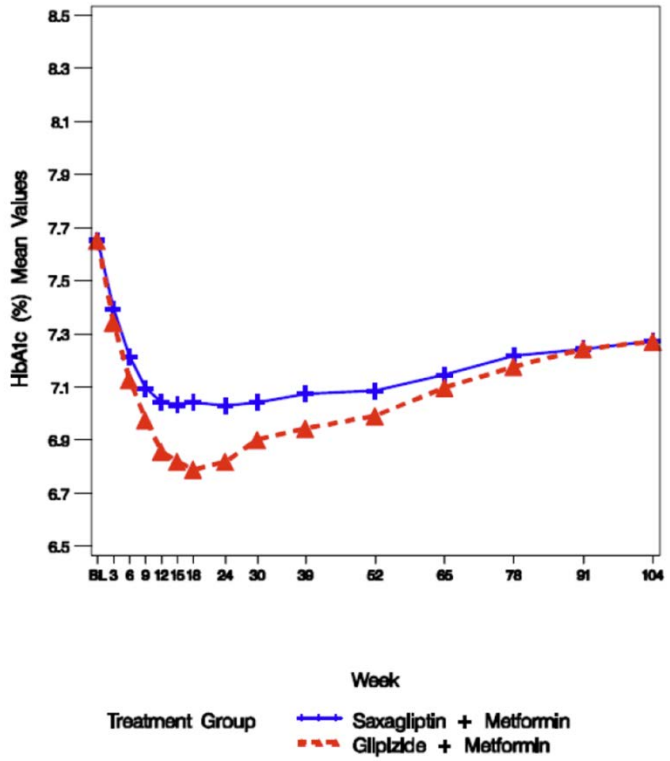


Abbildung 1: Verlauf des HbA_{1c}-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1680C00001 (*Full Analysis Set*, LOCF, Gesamtpopulation) (IQWiG, 2013b).

Dagegen beträgt die HbA_{1c}-Differenz zwischen der Zielpopulation des Canagliflozin 100 mg + Metformin-Arms und des Glimepirid + Metformin-Arms 0,23 Prozentpunkte in Woche 18. Betrachtet man den Vergleich Canagliflozin 300 mg + Metformin-Arm vs. Gli-

	mepirid + Metformin-Arms beläuft sich die maximale Differenz lediglich auf 0,17 Prozentpunkte in Woche 18. (Abbildung 2). Um die Vergleichbarkeit der analytischen Methoden zwischen den verschiedenen Studien herzustellen, wurde auch bei der Studie DIA3009 abweichend vom Dossier die Methode LOCF gewählt. Weitere Verläufe des HbA_{1c}-Wertes über die Dauer der Studie (Graphen und Tabellen) und über die im Dossier verwendeten drei Analysemethoden (Primären Analyse, Unterstützende Analyse und Sensitivitätsanalyse) jeweils in Kombination mit den Methoden LOCF oder MMRM befinden sich im Anhang zu dieser Stellungnahme. Damit fällt die maximale Differenz in der Studie zu Canagliflozin + Metformin DIA 3009 geringer aus als in der vom G-BA akzeptierten Studie zu Saxagliptin + Metformin D1680C0000. (0,23 Prozentpunkte versus 0,30 Prozentpunkte).	

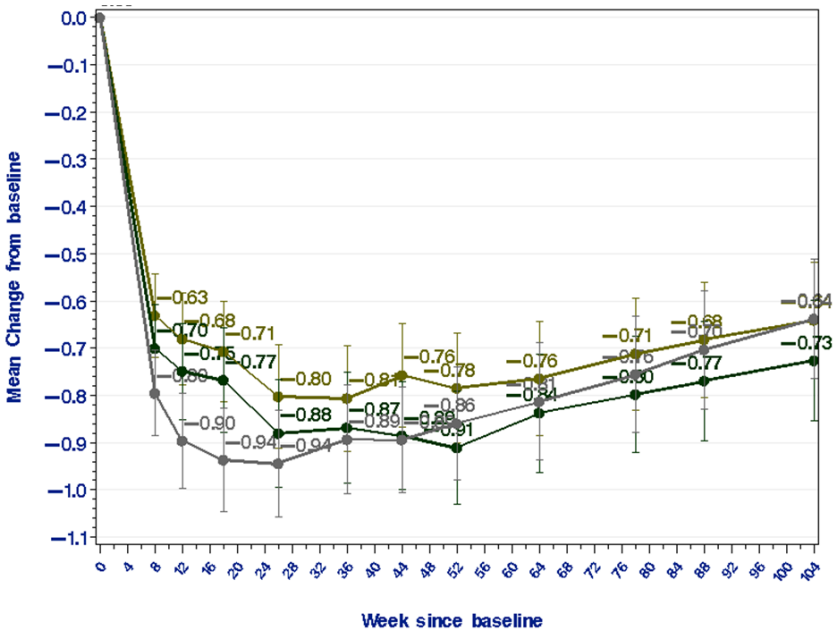


Abbildung 2: Verlauf des HbA_{1c}-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie DIA3009 (Primäre Analyse, LOCF, deutsche Zielpopulation, abweichend von der Darstellung im Dossier). Weitere Darstellungen des HbA1c-Verlaufs unter Canagliflozin finden sich in Anhang I.

In der Studie D1680L00002 zeigt sich *„unter der zielwertgerichteten Therapie mit Glimepirid während der Titrationsphase (ersten 12 Wochen der Studie) ein rapides Absinken des HbA_{1c}-Wertes auf den angestrebten normnahen Bereich…“ „Der minimale HbA_{1c}-Wert*

wird zu Woche 24 erreicht. Auch in der Saxagliptin-Gruppe ist eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes zu beobachten (IQWiG, 2013b).“ Die Differenz im HbA_{1c}-Verlauf ist zu Woche 24 am größten und beträgt etwa 0,25 Prozentpunkte (Abbildung 3).

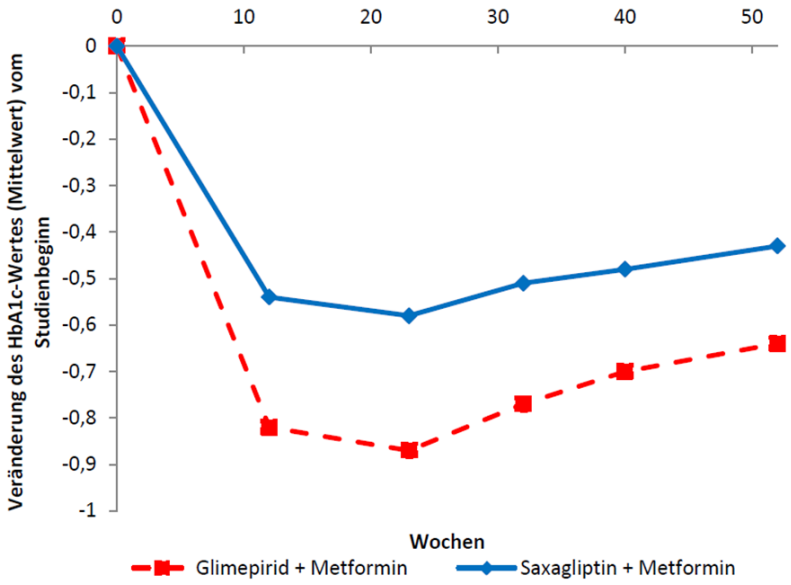


Abbildung 3: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set, LOCF, Gesamtpopulation), horizontale Achse: Dauer in Wochen (IQWiG, 2013b).

	Fazit und Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung Die Studie DIA3009 ist in zentralen Strukturmerkmalen wesentlich gleich mit der Studie D1680C00001, die wesentliche Basis der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin ist. Weder das Titrationsschema noch der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert weisen wesentliche Unterschiede zwischen den Studien DIA3009 und D1680C00001 auf. Beide Studien verwenden einen Nüchternplasmaglukosewert von >110 mg/dl als klinische Relevanzgrenze für eine Titrierung. Wie gezeigt wurde, sind auch die Verläufe der HbA1c-Werte in den Studien DIA3009 und D1680C00001 wesentlich gleich. In beiden Studien wird die minimale Blutzuckerreduktion im Glimepirid- bzw. Glipizid-Arm in Woche 18 erreicht, der maximale Abstand zwischen dem Canagliflozin bzw. Saxagliptin und dem jeweiligen Vergleichssulfonylharnstoff bewegt sich in vergleichbarer Größenordnung und ist bei Canagliflozin sogar geringer. Auch die Unabhängigkeit der unterschiedlichen Titrationsschritte von Glimepirid zeigen in der Studie DIA3009 keine Hinweise auf eine erhöhte Hypoglykämierate (weitere Analysen und genauere Darstellungen bezüglich der Hypoglykämie befinden sich in Abschnitt 7). Die Studie D1680C00001 wurde seitens des GBA im Rahmen der Nutzenbewertung zu Saxagliptin/Metformin als Datenbasis aner-	Die Aussagekraft der Studie DIA3009 ist unter anderem durch die fehlende Möglichkeit der Dosiserhöhung bei Canagliflozin, durch das straffe Glimepirid-Titrationsschema, dem zusätzlich ein niedriger Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dL) zugrunde liegt und durch den niedrigschwelligen Grenzwert für dokumentierte Hypoglykämien (< 70 mg/dL) derart eingeschränkt, dass sich keine valide Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

	kannt (IQWiG, 2013b). Damit sieht der Gemeinsame Bundesausschuss die Arme dieser Studie als soweit vergleichbar an, dass Aussagen über den Vergleich der Wirkstoffe im Rahmen der Zusatznutzenbewertung getroffen werden können. Die Studie ist wie oben gezeigt hinsichtlich ihrer wichtigsten Parameter als wesentlich gleich mit der DIA3009 anzusehen. Es ist daher sachlich geboten, dass die Studie DIA3009 als Basis für die Nutzenbewertung von Canagliflozin herangezogen wird. Daneben ergibt sich eine Notwendigkeit der Anerkennung unter Berücksichtigung des Gleichheitsgrundsatzes: Auch wenn Entscheidungen im Rahmen des § 35a SGB V nach Ansicht des LSG Berlin-Brandenburg nur der Vorbereitung von Preisvereinbarungen nach § 130b SGB V oder Festbetragsentscheidungen nach § 35 SGB V dienen und ihnen typischerweise keine Verwaltungsaktsqualität zukommt (LSG Berlin-Brandenburg, 2013), entbindet das den Gemeinsamen Bundesausschuss als oberstes Organ der Selbstverwaltung nicht von der Einhaltung grundrechtlicher Normen hier konkret von Art 3 Abs. 1 und 12 Abs. 1 GG. Es kann nämlich auch die tatsächliche Verwaltungspraxis zu einer Selbstbindung der Verwaltung führen (Ogunleye et al., 2009). Aufgrund dieser Selbstbindung kann verwaltungsinternen Regelungen und Entscheidungen eine mittelbare Außenwirkung zukommen, die ein gegen den Staat gerichtetes subjektives Recht begründet und dessen Verlet-	

	zung der Benachteiligte mit Hilfe des Justizgewährungsanspruches rügen kann (LSG Baden Württemberg, 2008). Aus Art. 3 Abs. 1 GG (Willkürverbot) wird der allgemeine Gleichheitssatz und das Recht auf faire Teilhabe am Wettbewerb abgeleitet. Wenn nun der G-BA die Studie D1680C00001 im Rahmen der Nutzenbewertung zu Saxagliptin/Metformin anerkannt hat, obwohl die maximale Differenz des HbA_{1c}-Verlaufs im Vergleichsarm bei 0,3 Prozentpunkten (D1680C00001) lag, kann der G-BA der Studie DIA3009 (die strukturell wesentlich gleich mit der D1680C00001 ist) von Janssen-Cilag mit einer HbA_{1c}-Abweichung von maximal 0,23 Prozentpunkten zwischen dem Canagliflozin-Arm und dem Glimepirid-Arm die Anerkennung nicht versagen, ohne in die genannten Rechtspositionen einzugreifen. **Daher ist die Studie DIA3009 für die Nutzenbewertung von Canagliflozin ebenfalls anzuerkennen.**	
	2. Glimepirid-Titrationsschritte in der Studie DIA3009 sind fachinformationskonform und lösen keine Hypoglykämien aus Die folgenden Abschnitte 2, 3, 4 und 5 der Stellungnahme beziehen sich auf weitere Aspekte, die aus Sicht von IQWiG bei der Diskus-	

	sion der Interpretierbarkeit der Studie DIA3009 eine Rolle spielen, aber vom IQWiG selber nich im Detail diskutiert werden. Zunächst wird auf die Frage, ob 2 mg-Titrationsschritte im Glimepiridarm der Studie DIA3009 angemessen sind, eingegangen.	
S. 24 Z. 5-16	**Anmerkung IQWiG** Das IQWiG scheint in seinem Bericht Zweifel zu haben, ob das in der DIA3009 angewandte Titrationsschema fachinformationskonform sei und ob es durch die teilweise Verwendung von 2 mg-Titrationsschritten einige Patienten zumindest teilweise gezielt in Hypoglykämien führe. **Stellungnahme Janssen-Cilag** Dieser Einschätzung folgt Janssen-Cilag nicht. Das Titrationsschema ist in seiner Gesamtheit fachinformationskonform. Insbesondere ist **der Titrationsschritt von 2mg vom GBA bereits als zulassungskonform anerkannt worden. Zudem wird im weiteren Textverlauf gezeigt, dass Titrationsschritte von 2mg im Vergleich zu 1mg-Schritten nicht zu überproportional mehr Hypoglykämien führt; nach 2mg-Titrationsschritten treten Hypoglykämien zeitlich nicht früher auf als nach 1mg-Titrationsschritten.**	

	Laut der deutschen Fachinformation von Glimepirid beträgt die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag: „*Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1 – 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.*“ (Fachinformation Glimepirid 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juni, 2013). In der Studie DIA3009 betrug die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag, also die niedrigstmögliche Einstiegsdosis. Die Anhebung des Patienten auf eine höhere Glimepirid-Dosis erfolgte auf Basis der von ihm gemessenen Blutzuckerwerte (inklusive der Plasma-Glucosebestimmung), nachdem mindestens zwei Wochen verstrichen waren (Ausnahme siehe weiterer Textverlauf) und folgende glykämische Bedingungen eingetroffen sind: (1) ≥50% (mind. 3 Messungen waren empfohlen) der gemessenen Nüchternblutzuckerwerte, welche am Finger gemessen wurden, wiesen innerhalb von 2 Wochen einen Wert von mehr als 110 mg/dl (6 mmol/l) auf, nachdem ein Besuch in der Klinik oder ein Telefonkontakt stattgefunden hatte. (2) Der Patient erlitt in den vorausgegangenen 2 Wochen keine Hypoglykämie, die nach **Meinung des Arztes** eine Dosissteigerung ausschloss.	

Patienten, deren Blutzuckerwerte eine größere Spanne umfassten, konnten **nach Ermessen des Arztes** auch schneller auftitriert werden. Die Intervalle zwischen der Dosiserhöhung konnten beispielsweise ≤1 Woche betragen, wenn dies als klinisch vertretbar und angemessen beurteilt wurde.

Der Abstand zwischen den Titrationsschritten entspricht der deutschen Fachinformation von Glimepirid, in welcher eine schrittweise Erhöhung der Dosis in Intervallen von „*etwa 1 – 2 Wochen*“ empfohlen wird (Fachinformation Glimepirid 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juni, 2013).

Eine in Tabelle 2 dargelegte Analyse der mittleren Verweilzeiten der Patienten pro Titrationslevel hat ergeben, dass diese deutlich über den geforderten zwei Wochen lagen, es kann hier also nicht von einer forcierten Titration gesprochen werden.

Tabelle 2: Analyse der mittleren Verweilzeiten der Patienten pro Titrationslevel, deutsche Zielpopulation, primäre Analyse

	Level	**Verweildauer in Tagen**
Canagliflozin 100 mg	1	54,6
	2	43,0
	3	46,0

	4	310,3
Canagliflozin 300 mg	1	52,0
	2	65,4
	3	60,4
	4	277,4
Glimepirid	1 (1 mg)	62,1
	2 (2 mg)	66,8
	3 (4 mg)	85,5
	4 (6 mg)	331,6

Es stellt sich die Frage, ob Titrationsschritte von 2mg zu überproportional mehr Hypoglykämien führen. Patienten, die mehr als 6 mg Glimepirid erhielten wurden in der primären Analyse und in der Sensitivitätsanalyse (siehe Analysemethoden in Abschnitt 4.2.5.1, Modul 4B (Janssen-Cilag GmbH, 2014a) ausgeschlossen. Im Rahmen der primären Analyse wurde eine Kaplan-Meier Kurve für die deutsche Zielpopulation erstellt. In dieser Kurve wird die Zeit bis zur ersten Hypoglykämie in Relation zur Glimepirid Dosis ab Beginn eines neuen Titrationslevels) analysiert (Abbildung 4) Würde ein 2mg-Sprung das Hypoglykämie-Risiko bei Patienten unter Glimepirid erhöhen, so müsste in einer solchen Darstellung bei Level 3 und

4 überproportional mehr Hypoglykämien auftreten und diese schneller auftreten. Der zeitliche Verlauf der Hypoglykämieraten in Abbildung 4 verdeutlicht, dass die Dosiserhöhung in 1 mg und 2 mg-Schritten in Studie DIA3009 keinen Einfluss auf das Hypoglykämierisiko hat. Insbesondere die Auftitrierung von Glimepirid in 2 mg Schritten auf Level 3 (4 mg) und Level 4 (6 mg) in der Studie DIA3009 führt nicht zu erhöhten Hypoglykämieraten bzw. zu einem zeitlich forcierten Auftreten von Hypoglykämien. In der Studie DIA3009 zeigt sich kein Hinweis auf einen Einfluss durch den Titrationsschritt von Level 2 nach Level 3 und von Level 3 nach Level 4 auf eine erhöhte Hypoglykämierate unter Glimepirid.

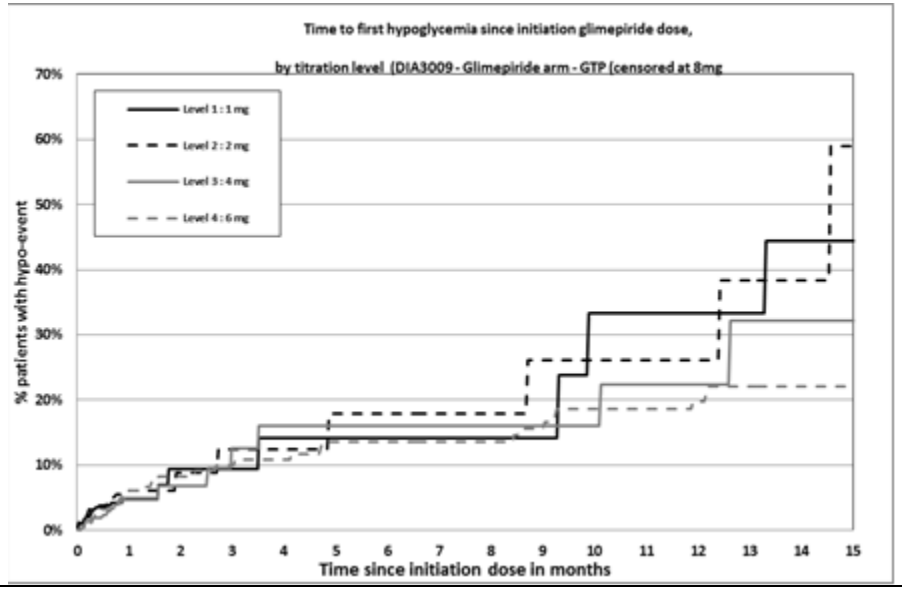


	Abbildung 4: Auftreten der ersten Hypoglykämie seit Initiierung der Glimepirid Dosis nach Titrationsstufe (DIA3009, Primäre Analyse Patienten mit einer Glimepirid Dosis von >6 mg wurden zensiert) Die 2 mg-Schritte (möglicher Wechsel in Level 3 [4 mg] und Level 4 [6 mg]) führen nicht zu einer erhöhten Hypoglykämierate (definiert als 1. Hypoglykämie nach Eintritt in dem jeweiligen Level) im Vergleich zu 1 mg-Schritten. Vielmehr zeigt Abbildung 4, dass der zeitliche Verlauf des Auftretens der Hypoglykämien nach Wechsel in die nächste Titrationsstufe in allen Stufen sehr ähnlich ist und die Hypoglykämien zu einem erheblichen Teil erst sehr spät nach Eintritt in dem jeweiligen Level auftreten. Um diese Aussage zu unterstützen wurden die ersten 28 Tage in Abbildung 5 als vergrößerter Ausschnitt dargestellt, in dem sogar zu erkennen ist, dass die Zeit bis zur ersten Hypoglykämie in den Leveln 1 und 2 tendenziell schneller erreicht wird als in den Leveln 3 und 4. Der Anstieg der Glimepiriddosis um 2 mg führt also gerade in den als besonders kritisch geltenden ersten vier Wochen nicht zu einem schnelleren Auftreten von Hypoglykämien.	

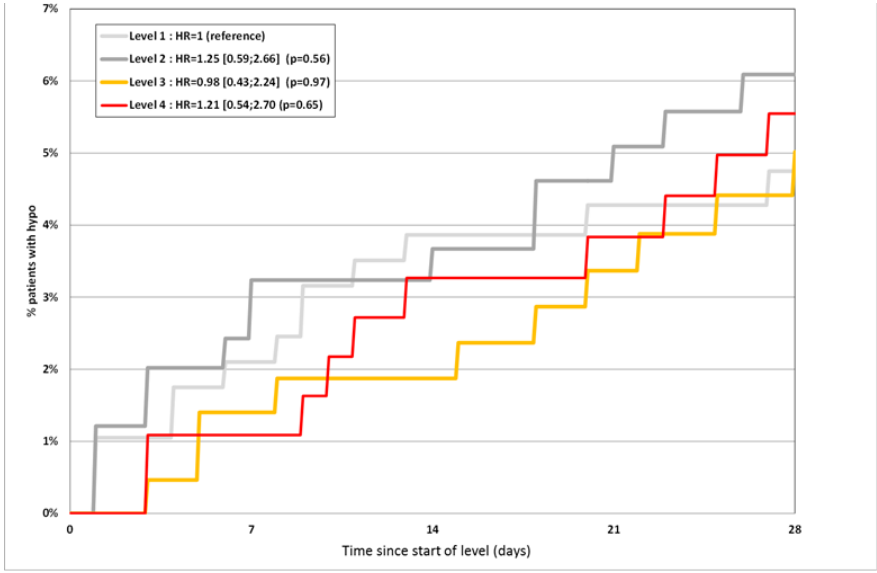


Abbildung 5: Auftreten der ersten Hypoglykämie seit Initiierung der Glimepirid Dosis nach Titrationsstufe in den ersten vier Wochen nach Start des jeweiligen Levels (DIA3009, Primäre Analyse Patienten mit einer Glimepirid Dosis von >6 mg wurden zensiert)

Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen die Zeit bis zur ersten Hypoglykämie (symptomatisch und dokumentiert), über den gesamten Studienverlauf. In Abbildung 7 sind alle Ereignisse, die sich bis zu 14 Tage nach der Auftitration ereigneten nicht berücksichtigt wurden. Vergleicht man die Kurvenverläufe wird deutlich, dass durch die Elimination dieser Ereignisse keine relevanten Veränderungen auftreten. Es ist somit auszuschließen, dass sich die Hypoglykä-

mien aufgrund der Auftitration ereigneten, sondern ein generelles Problem der Wirkstoffgruppe der Sulfonylharnstoffe, hier des Glimepirids, darstellen.

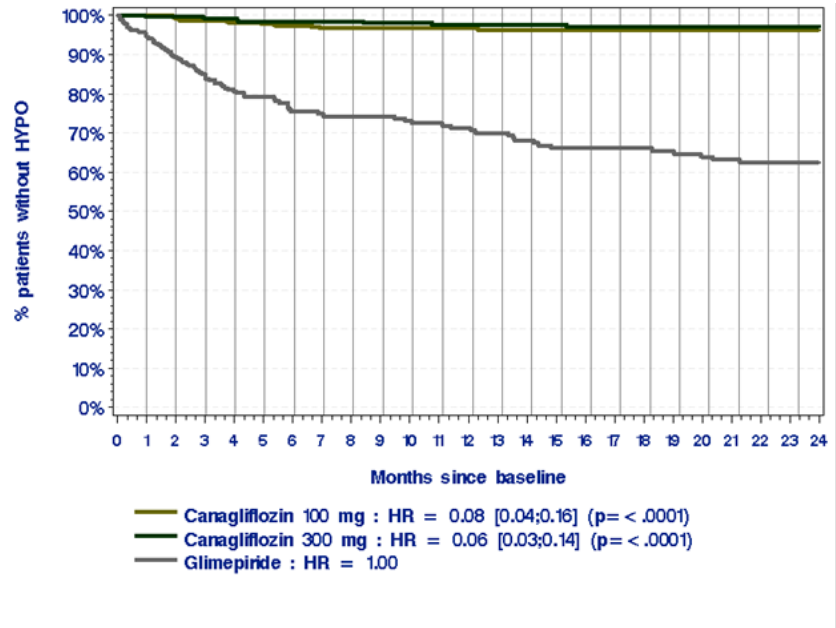


Abbildung 6: Zeit bis zur ersten Hypoglykämie (symptomatisch und dokumentiert) (DIA3009 – 104 Wochen – Glimepirid-Arm zensiert bei 8 mg).

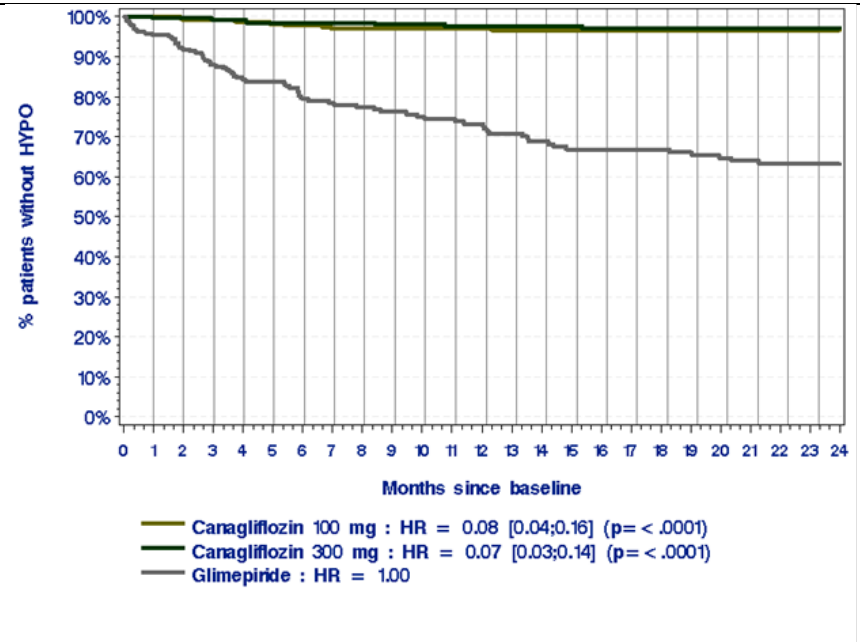


Abbildung 7: Zeit bis zur ersten Hypoglykämie (symptomatisch und dokumentiert) (DIA3009 – 104 Wochen – Glimepirid-Arm zensiert bei 8 mg). Alle Hypoglykämieereignisse, die bis zu 14 Tage nach erfolgter Auftitration stattfanden wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Es zeigt sich zusammenfassend kein Hinweis auf einen erheblichen Einfluss der unterschiedlichen Titrationsschritte von Glimepirid auf eine erhöhte Hypoglykämierate (weitere Analysen und genauere Darstellungen bezüglich der Hypoglykämie befinden sich in Abschnitt 7).

	Dass Titrationsschritte von 2 mg bei Glimepirid der Fachinformation entsprechen, hat der Gemeinsame Bundesausschuss bereits in der Nutzenbewertung zu Vildagliptin bestätigt. Die Studie LAF237A2308 im Nutzendossier von Vildagliptin weist ein Titrationsschema von 2 mg, 4 mg und 6 mg auf. Der Einsatz des Sulfonylharnstoffs wurde in der Studie LAF237A2308 vom G-BA als zulassungskonform bestätigt und konnte für die Nutzenbewertung von Vildagliptin herangezogen werden (G-BA, 2013e) „Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffes Glimepirid erfolgte, wird die Studie LAF237A2308 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin […] herangezogen“. Ein ähnliches Titrationsschema wie in der Studie DIA3009 wurde auch in der Studie D1680L00002 (Saxagliptin) verwendet. Die Anfangsdosis von Glimepirid betrug 1 mg und wurde in den ersten 12 Wochen der Studie (Titrationsphase) in Intervallen von 3 Wochen in Abhängigkeit vom Nüchternblutzuckerwert (der Grenzwert lag bei >110 mg/dl) aufdosiert (IQWiG, 2013a). Eine Gabe von 5 mg Glimepirid war auch in dieser Studie nicht vorgesehen. Der G-BA bestätigt das Dosierungsvorgehen in dem Dokument „Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin“	

	(G-BA, 2013d) mit folgendem Wortlaut: „*Das Vorgehen in Studie D1680L00002 sowie D1680C00001, Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid (bzw. Glipizid) entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes in 3-wöchigen Schritten aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Saxagliptin und Glimepirid sowie der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell gültigen Fachinformation von Glipizid.*“ **Fazit und Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung** Das verwendete Titrationsschema von Glimepirid ist fachinformationskonform. Eine Titration von Glimepirid in 2 mg-Schritten ist zulassungskonform und wurde bereits durch den G-BA in der Nutzenbewertung zu Vildagliptin bestätigt. Auch in der Nutzenbewertung zu Saxagliptin entfällt der Glimepirid Titrationsschritt von 5 mg. Des Weiteren ist festzustellen, dass die Auftitrierung in der Studie DIA3009 nicht allein anhand von gemessenen Blutzuckerwerten erfolgte. Zusätzlich wurden vorausgegangene Hypoglykämien berücksichtigt und die Entscheidung zur Auftitrierung lag im Ermessen des Prüfarztes. Durchgeführte Analysen, die die Zeit bis zur ersten Hypoglykämie in den einzelnen Glimepirid Titrationsstufen zeigen belegen, dass die unterschiedlichen Titrationsschritte von Glimepirid keinen Einfluss auf eine erhöhte Hypoglykämierate bzw. auf ein	Die verwendeten Dosierungen und das Titrationsschema von Glimepirid im Vergleichsarm lassen sich aus der entsprechenden Fachinformation prinzipiell ableiten, ausgenommen der in Deutschland nicht zugelassenen 8 mg Dosierung. In der Studie waren fünf sequentielle Dosierungsstufen vorgesehen: 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg und gegebenenfalls, wenn im entsprechenden Land zugelassen, 8 mg Glimepirid. Unberücksichtigt blieb jedoch die Möglichkeit, auch eine Dosierung von 3 mg und 5 mg Glimepirid einzusetzen. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Dosierungen für einen Teil der Patienten für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausgereicht hätten, ohne das Hypoglykämierisiko unangemessen stark zu erhöhen. Demzufolge wurden im Vergleichsarm nicht alle zu-

	forciertes zeitliches Auftreten von Hypoglykämien haben (d.h. Hypoglykämien treten nach 2mg-Titrationsschritten nicht früher auf als nach 1mg-Titrationsscchritten). **Insgesamt ist also das verwendete Titrationsschema von Glimepirid anzuerkennen und schränkt die Aussagekraft der Studie DIA3009 nicht ein.**	lassungskonformen Möglichkeiten ausgeschöpft, um die Patienten optimal einzustellen, wodurch die Aussagekraft der Studienergebnisse weiter eingeschränkt wird. Die straffe Titration von Glimepirid (niedriger Blutzuckerzielwert, Erhöhung der Glimepirid-Dosierung um i.d.R. 2 mg anstelle der laut Fachinformation möglichen 1 mg- Schritte) könnte für Hypoglykämien im Vergleichsarm dieser Studie mitverantwortlich sein. Eine Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffs kann nicht ausgeschlossen werden. Durch die strikten Vorgaben bei der Wahl der Dosierung sank der HbA1c-Wert bei den Patienten im Glimepirid-Arm zu Studienbeginn vergleichsweise stark ab. Das Auftreten von Hypoglykämien war dementsprechend in diesem Zeitraum (bis ca. Woche 18) besonders gehäuft. Im Vergleich zu anderen Studien mit Sulfonylharnstoffen wurde die maximale Dosierung in der Studie schnell erreicht (Median 13 Wochen in der Gesamtpopulation) und war vergleichsweise hoch (Dosisstufe mit der in Deutschland zulässigen maximalen Tagesdosis von 6 mg Glimepirid bei 42% der Patienten und Dosisstufe mit 8 mg Glimepirid bei 34% der Patienten der Gesamtpopulation). Ein möglicher Einfluss des straffen Glimepirid-Titrationsschemas auf das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleichsarm kann auch nicht durch die nachgereichten Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zu den HbA1c-Verläufen der deutschen Zielpopulation der Studie DIA3009 entkräftet und ausgeschlossen werden.

S. 37 Z. 10-12, S. 45 Z. 7-8, S. 52 Z. 9-10	**3. Nüchternblutzuckerwerte bei Behandlungsbeginn und bei Auftitration: Patienten waren behandlungsbedürftig** **Anmerkung IQWiG** Das IQWiG merkt an, dass der pU kein Kriterium für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle angebe. Sein Vorgehen lege aber nahe, dass er dieses aus den Einschlusskriterien seiner Studien ableitet. **Stellungnahme Janssen-Cilag** Die Firma Janssen-Cilag wird im Folgenden darlegen, welche Blutzuckerwerte die Patienten bei Behandlungsbeginnn und vor Auftitration aufwiesen. **Hieraus ist ersichtlich, dass die Patienten klar behandlungsbedürftig waren.** Das Kriterium für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle wurde in der Studie DIA3009 wie folgt definiert: Die Anhebung des Patienten auf eine höhere Glimepirid-Dosis erfolgte auf Basis der von ihm gemessenen Blutzuckerwerte (inklusive der Plasma-Glucosebestimmung), nachdem mindestens zwei Wochen verstrichen waren (Ausnahme siehe weiterer Textverlauf) und folgende glykämische Bedingungen eingetroffen sind:	

	(1) ≥50% (mind. 3 Messungen waren empfohlen) der gemessenen Nüchternblutzuckerwerte, welche am Finger gemessen wurden, wiesen innerhalb von 2 Wochen einen Wert von mehr als 110 mg/dl (6 mmol/l) auf, nachdem ein Besuch in der Klinik oder ein Telefonkontakt stattgefunden hatte. (2) Der Patient erlitt in den vorausgegangenen 2 Wochen keine Hypoglykämie, die nach **Meinung des Arztes** eine Dosissteigerung ausschloss. Patienten, deren Blutzuckerwerte eine größere Spanne umfassten, konnten **nach Ermessen des Arztes** auch schneller auftitriert werden. Die Intervalle zwischen der Dosiserhöhung konnten beispielsweise ≤1 Woche betragen, wenn dies als klinisch vertretbar und angemessen beurteilt wurde. Eine Auftitration der Patienten anhand von gemessenen Nüchternblutzuckerwerten, die über 110 mg/dl liegen, ist anerkannt und fand bereits in mehreren T2DM Studien Verwendung (G-BA, 2013b). Sowohl die Deutsche Diabetes Gesellschaft, als auch die ADA und EASD bestätigen die Definition des Blutzuckerziels mit einer Nüchternplasmaglukose von <110 mg/dl, „d*a es sich hier um einen leitliniengerechten international akzeptierten Blutzuckerzielwert handelt*“ (Inzucchi et al., 2012; Janssen Research & Development, 2012b; BÄK et al., 2013a). Der G-BA bestätigt in dem Dokument „Tragende	

Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin“ (G-BA, 2013d) die Verwendung des Blutzuckerzielwerts von 110 mg/dl mit folgendem Wortlaut: „Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchternblutzuckerwert von >110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoff vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird.“

Tabelle 3 zeigt eine Auswertung der letzten drei Nüchternblutzuckerwerte bei den auftitrierten Patienten vor der Auftitration. Hierfür wurden die letzten drei Nüchternblutzuckerwerte vor Auftitration für jeden Patienten gemittelt und aus diesen Werten sowohl die Mittelwerte über alle Patienten und die Mediane bestimmt.

Tabelle 3: Auswertung der letzten drei Nüchternblutzuckerwerte bevor die Patienten aus dem angegebenen in das nächste Level auftitriert wurden (d.h. z.B. der Wert zu Level 1 gibt den gemittelten NBZ für Patienten an, bevor sie von Level 1 in Level 2 gewechselt sind). Darstellung des Medians, des Mittelwertes und des Anteils an Patienten, die Nüchternblutzuckerwerte ≥110mg/dl und ≥125mg/dl aufwiesen (Basis: DIA3009, 104 Wochen, Deutsche Zielpopulation)

	Level	**N**	**≥110 m**	**≥125 m**	**Medi-**	**Mittel-**

			g/dl (%)	g/dl (%)	an (mg/dl)	wert (mg/dl)
Canagliflo-zin 100 mg	1	273	97	87	158,6	164,6
	2	209	95	81	145,0	150,1
	3	242	93	81	145,9	149,8
	4	102	92	75	138,0	143,7
Canagliflo-zin 300 mg	1	266	97	91	161,6	165,0
	2	209	91	75	140,0	144,5
	3	210	96	80	144,1	147,3
	4	105	94	70	138,0	141,1
Glimepirid	1	260	97	91	160,4	167,2
	2	206	93	81	146,0	150,9
	3	206	92	76	145,0	150,6
	4	73	85	74	136,0	137,8

Es ist deutlich zu erkennen, dass der Median und der Mittelwert der Nüchternblutzuckerwerte in allen drei Armen deutlich über der Vorgabe von 110 mg/dl lag. Im Canagliflozin 100 mg-Arm lag der Median für die einzelnen Level zwischen 138,0 mg/dl und 158,6 mg/dl,

	im Canagliflozin 300 mg-Arm zwischen 138,0 mg/dl – 161,6 mg/dl und im Glimepirid-Arm zwischen 136,0 mg/dl und 160,4 mg/dl. Auch die Mittelwerte lagen alle deutlich über 125 mg/dl. Alle diese Werte liegen sowohl über den in der NVL-Leitlinie genannten 110 mg/dL, als auch über 125 mg/dl (BÄK et al., 2013b). Die beiden Langzeitstudien, UKPDS und NHANES, weisen darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei einem Nüchternblutzuckerwert von >110 mg/dL besteht (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b). Auch die American College of Endocrinology [ACE]-Leitlinien empfehlen einen Nüchternblutzuckerwert von unter 110 mg/dL (American College of Endocrinology, 2002). Der Wert von 125 mg/dl liegt gemäß NVL im Bereich der gestörten Nüchternblutglucosespiegel (BÄK et al., 2013b). Die Patienten waren somit therapiebedürftig und die klinische Notwendigkeit einer Auftitration war gegeben. In Tabelle 4 sind die mittleren Nüchternblutzuckerwerte zu Baseline aufgeführt. Tabelle 4: Mittlere Nüchternblutzuckerwerte bei Baseline in den drei Studienarmen; ausgewertet sowohl mittels der LOCF, als auch der MMRM Methode (Basis: DIA3009, Deutsche Zielpopulation, Primäre Analyse)	

	Mittlerer Baseline Nüchternblutzuckerwert Canagliflozin 100 mg in mg/dl	Mittlerer Baseline Nüchternblutzuckerwert Canagliflozin 300 mg in mg/dl	Mittlerer Baseline Nüchternblutzuckerwert Glimepirid in mg/dl
LOCF Methode	167,4	169,1	169,2
MMRM Methode	166,9	167,8	167,4

Alle Werte liegen deutlich über 160 mg/dl und somit klar im pathologischen Bereich. Eine im Anschluss durchgeführte Verlaufsanalyse (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9) der Nüchternblutzuckerwerte über die Studiendauer von 104 Wochen bestätigt diese Analyse. Die mittleren absoluten Nüchternblutzuckerwerte liegen zu jedem Zeitpunkt deutlich über 110 mg/dl. Desweitere ist zu erkennen, dass der Nüchternblutzucker bis Woche 18 in allen drei Armen dicht beieinander lag, was gegen eine zu schnelle Auftitration spricht.

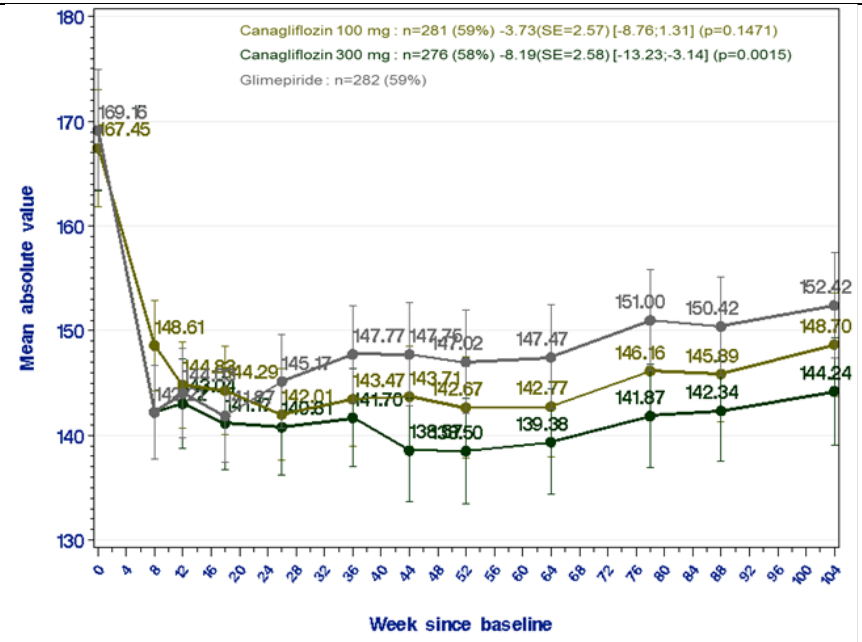


Abbildung 8: Verlauf der mittleren Nüchternblutzuckerwertes über die Zeit. DIA3009 (104 Wochen Daten) Auswertungskollektiv: Deutsche Zielpopulation, Auswertemethode: LOCF- Gllimepirid-Arm Zensierung bei 8 mg. Datentabelle findet sich im Anhang II

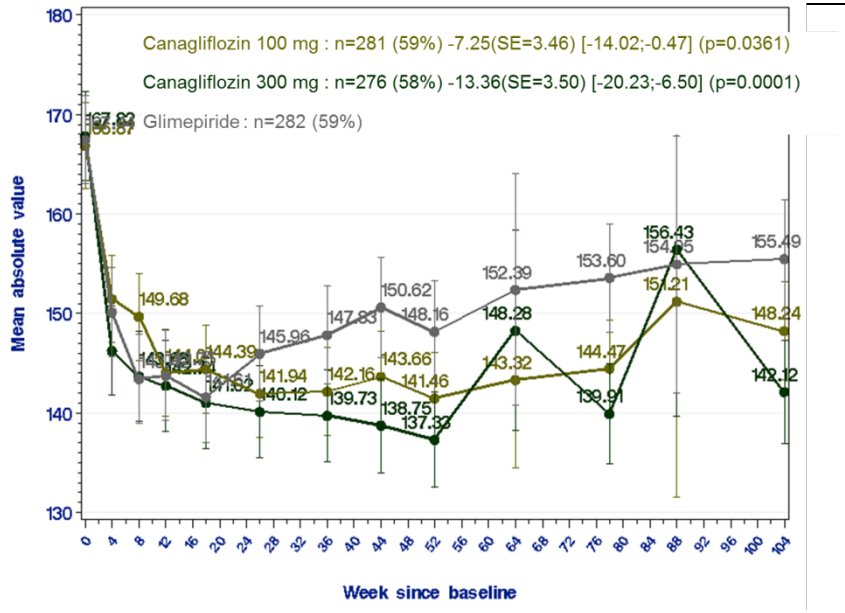


Abbildung 9: Verlauf der mittleren Nüchternblutzuckerwerte über die Zeit. DIA3009 (104 Wochen Daten) Auswertungskollektiv: Deutsche Zielpopulation, Auswertemethode: MMRM-Glimepirid-Arm Zensierung bei 8 mg.

Fazit und Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung:

Die Kriterien einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wurden im vorausgegangenen Abschnitt verdeutlicht. Der Nüchternblutzuckerwert, der als Grenzwert für eine Auftitrierung gilt, lag sowohl bei Saxagliptin, als auch bei Canagliflozin bei 110 mg/dl. Eine Analyse

Der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchtern-Plasmaglukose < 110 mg/dL) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm liegt bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien für die Einstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, un-

	der Nüchternblutzuckerwerte der Patienten vor Autitrierung hat ergeben, dass der Median und der Mittelwert stets deutlich über 125 mg/dl lag und somit klar über den geforderten 110 mg/dl. **Eine Auftitration war somit klinisch notwendig, entspricht einem therapeutischen Bedarf gemäß Leitlinie und verlangt therapeutische Intervention** (BÄK et al., 2013b).	ter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung14, erfolgte nicht. Ein Wechsel in die nächsthöhere Dosisstufe war zudem bereits vorgesehen, wenn mehr als die Hälfte der Blutzuckermesswerte in den zwei Wochen vor der Visite über 110 mg/dL lagen. Dies bedeutet, dass Patienten, deren Nüchternplasmaglukose zeitweise unter 110 mg/dL lag, dennoch für eine Auftitration infrage kamen.
S. 23, Z.13+14; S. 24, Z. 1+2	**4. Valide Aussagen zum Zusatznutzen durch Zensierung von Patienten mit nicht in Deutschland zugelassener Glimepirid-Dosis 8 mg** **Anmerkung IQWiG** Unter dem Punkt „Berücksichtigung des Zulassungsstatus von Canagliflozin und Glimepirid“ schreibt das IQWiG bezüglich der Zensierung der Glimepirid Dosis: *„Im Glimepiridarm der Studie erhielten über 30% der Patienten Glimepirid in einer in Deutschland nicht zugelassenen Dosis von 8 mg/Tag. Der pU führt verschiedene Analysen durch, um die mögliche Verzerrung aufgrund der 8 mg-Dosis aufzuheben und die Robustheit der Ergebnisse darzustellen.”* Des Weiteren merkt das IQWiG an*: “Weitere Punkte in der Stu-*	

S. 7, Z. 6-9	*die DIA3009 (z. B. die Anwendung von Canagliflozin in fixen Dosen von 100 bzw. 300 mg/Tag und die nicht zugelassene Dosis des Glimepirid von 8 mg/Tag) werden nicht diskutiert, da sie für den Ausschluss der Studie nicht primär relevant sind."* **Stellungnahme Janssen-Cilag** Die in der Studie DIA3009 mögliche Anwendung der Glimepirid-Dosis von 8 mg/Tag (soweit im jeweiligen Land zugelassen) stellt keine relevante Einschränkung der Aussagekraft der Studie DIA3009 dar. **Janssen-Cilag hat mit 3 Analysetypen dafür Sorge getragen, dass die Ergebnisse der DIA3009 um die 8 mg-Dosierung von Glimepirid valide korrigiert werden und nach wie vor eine valide Aussage über den Zusatznutzen von Canagliflozin versus Glimepirid unter Bedingungen der deutschen Fachinformation möglich ist.** In Deutschland ist Glimepirid nur bis zu einer maximalen Dosis von 6 mg/Tag zugelassen. Laut Studienprotokoll der DIA3009 war die Gabe einer Dosis von bis zu 8 mg/Tag abhängig vom regionalen Zulassungsstatus erlaubt. Innerhalb der Studie wurde die Studienmedikation gruppenübergreifend in Stufen (=Levels) verabreicht. Um die Verblindung bezüglich der Titration zu gewährleisten, wurde die Studienmedikation gruppenübergreifend in Stufen (=Levels)	

verabreicht. Dabei wurden im Glimepirid-Arm 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg und 8 mg Glimepirid pro Tag entsprechend dem Level 1 bis 5 verabreicht

Tabelle 5: Titrationsschema in der Studie DIA3009

Level	**Canagliflo-zin [mg]**	**Canagliflozin [mg]**	**Glimepirid [mg]**
1	100	300	1
2	100	300	2
3	100	300	4
4	100	300	6
5	100	300	8

Um sicherzustellen, dass die Nutzung der 8 mg-Dosis innerhalb der Studie, nicht die für Deutschland relevanten Studienergebnisse verzerren, aber immer noch eine valide Schätzung der Effekte von Canagliflozin vs. zVT möglich ist, wurden für alle Endpunkte jeweils drei unterschiedliche, weiter unten erklärte Analysemethoden verwendet, die unterschiedliche Zensierungen von Patienten verwenden. Die unterschiedlichen Zensierungen in den drei Analysen decken das Spektrum der Wirksamkeit und Sicherheit von Glimepirid ab und dienen dazu, die Robustheit des Zusatznutzens von Canagliflozin im Vergleich zu Glimepirid darzustellen.

	Primäre Analyse: Die Daten von Patienten des Glimepirid-Arms wurden im Rahmen der primären Analyse dieser Nutzenbewertung zensiert, sobald die Patienten in Level 5 (8 mg Glimepirid/Tag) wechselten. Für stetige Endpunkte bedeutet dies, dass der letzte Wert vor Eintritt in Level 5 verwendet wird. Für Endpunkte, die die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses berichten, und für die Berechnung von Cox-Regressionen, führte der Übertritt in Level 5 zur Zensierung des Patienten. Unterstützende Analyse: Im Rahmen einer unterstützenden Analyse werden alle Resultate unzensiert, d.h. auf Basis der gesamten Patientenpopulation der Studie, dargestellt. Somit werden die Ergebnisse berichtet, ungeachtet der Tatsache ob sich ein Patient, gleich welchen Studienarmes, während der Behandlungsdauer einmal in Level 5 befand. Sensitivitätsanalyse: Zusätzlich wird als Sensitivitätsanalyse die Patientenpopulation ausgewertet, in der die Patienten aller Studienarme (Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Glimepirid) zu Eintritt in Level 5 zensiert wurden. Die Zensierung im Rahmen der Sensitivitätsanalyse erfolgte wie für die primäre Analyse beschrieben.	

	Ergänzend zu den bereits im Dossier vorgelegten oben beschriebenen Analysen legt Janssen-Cilag im Rahmen dieser Stellungnahme eine **weitere Auswertung** vor, die die Robustheit der oben beschriebenen Auswertungen nochmals stützt. Es handelt sich um **eine Analyse der deutschen Zielpopulation beschränkt auf Patienten, die in der Studie in Ländern behandelt wurden, in denen die 8mg-Dosis von Glimepirid** nicht zugelassen und damit nicht verfügbar war. Level 5 war für diese Patienten nicht erlaubt. Tabelle 6 zeigt die jeweiligen Länder und die damit verbundenen Patientenzahlen in den einzelnen Armen. Tabelle 7 vergleicht die Gesamtpatientenzahlen in der Studie, der deutschen Zielpopulation und der nochmals eingeschränkten deutschen Zielpopulation auf Länder, in denen 8 mg Glimepirid nicht zugelassen ist.	

Country	CANA 100	CANA 300	GLIMEPIRIDE	ALL
BGR	6	4	4	14
DEU	3	5	5	13
DNK	8	8	10	26
FIN	5	4	6	15
IND	27	20	23	70
NOR	6	2	5	13
POL	10	12	13	35
ROU	23	25	32	80
RUS	18	19	20	57
SVK	14	10	11	35
UKR	20	20	19	59
All	140	129	148	417

Tabelle 6: Länder, in denen Level 5 nicht erlaubt war und Patientenzahlen in den einzelnen Armen (Basis: Deutsche Zielpopulation)

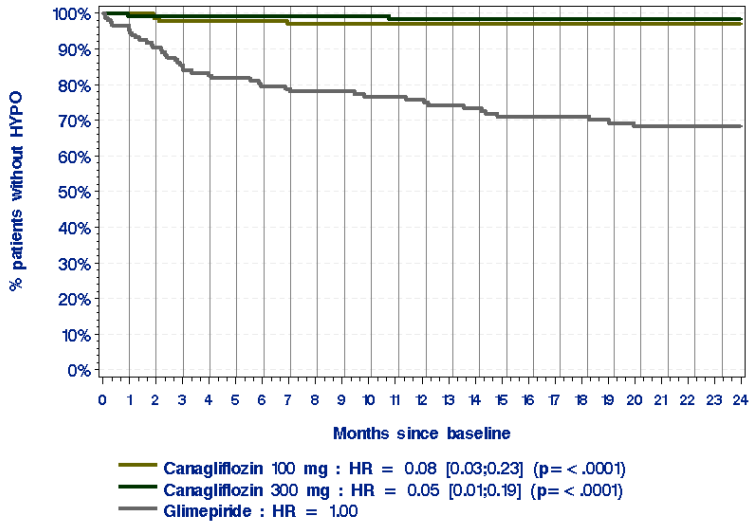
	Original trial pop		GTP		GTP excl countries 8 mg	
	N	%	N	%	N	%
CANA 100	483	100%	284	59%	140	29%
CANA 300	485	100%	277	57%	129	27%
GLIMEPIRIDE	482	100%	286	59%	148	31%
TOTAL	1450	100%	847	58%	417	29%

Tabelle 7: Vergleich Patientenpopulationen DIA3009 Gesamt, deutsche Zielpopluation (GTP) und deutsche Zielpopulation eingeschränkt auf Patienten in Ländern, in denen 8m Glimepirid nicht

	zugelassen ist. Tabelle 8 zeigt beispielhaft die Analyse des Endpunkts symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien in der nochmals eingeschränkten deutschen Zielpopulation. Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien in Woche 104, deutsche Zielpopulation beschränkt auf Patienten in Ländern, in denen 8mg-Glimepirid nicht zugelassen ist.	

	Treatment		
	Canagliflozin 100 mg (N= 140)	Canagliflozin 300 mg (N= 129)	Glimepiride (N= 148)
Patients with hypo : n (%)	**4 (2.9%)**	**2 (1.6%)**	**43 (29.1%)**
Patients with 1 hypo : n (%)	**3 (2.1%)**	**2 (1.6%)**	**11 (7.4%)**
Patients with 2 hypo : n (%)	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**5 (3.4%)**
Patients with >=3 hypo : n (%)	**1 (0.7%)**	**0 (0.0%)**	**27 (18.2%)**
N events	**11**	**2**	**198**
Mean n events : all patients	**0.1**	**0.0**	**1.3**
Mean n events : hypo patients	**2.8**	**1.0**	**4.6**
Event rate/subject-year exposure	**0.05**	**0.01**	**0.86**
Total Years of exposure	**227.13**	**201.24**	**229.50**

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denjenigen der drei Analysetypen wie sie im Dossier zu Canagliflozin (Modul 4B) berichtet worden sind bzw. in Abschnitt 7 dieser Stellungnahme teilweise nochmals aufbereitet sind, so zeigt sich ein hohes Maß an Stabilität. Der Vorteil in der Vermeidung von symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien wird auch hier bestätigt und ist statistisch signifikant.

	 Abbildung 10: Zeit bis zur ersten symptomatischen Hypoglykämie, Basis: DIA 3009, deutsche Zielpopulation beschränkt auf Patienten in Ländern, in denen 8mg-Glimepirid nicht zugelassen ist. Das gilt auch für die Auswertung Zeit bis zur ersten symptomatischen Hypoglykämie, die Abbildung 10 dargestellt ist, Auch hier bestätigt sich der klar statistisch signifikante Vorteil von Canagliflozin vs. Glimepirid. **Fazit und Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung:** Die Darstellung der Ergebnisse auf Basis der oben beschriebe-	Die in Deutschland nicht zugelassene Dosierung von 8 mg Glimepirid wurde durch verschiedene Vorgehensweisen (Primäre Analyse: Zensierung der Patienten des Glimepirid-Arms

	nen drei Analysemethoden dient dazu, die mögliche Verzerrung aufgrund der zulassungsbedingten Unterschiede in der Anwendung von Glimepirid aufzuheben und die Robustheit der verwendeten Daten darzustellen. Damit gewährleisten die beschriebenen Analysemethoden, dass die Ergebnisse aus dem Dossier zu Canagliflozin mit einer hohen Aussagesicherheit für die Herleitung des Zusatznutzens von Canagliflozin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin herangezogen werden können. Die hier neu und ergänzend zu den Analysen im Dossier vorgelegte Auswertung der deutschen Zielpopulation eingeschränkt auf Patienten in Ländern, in denen 8mg Glimepirid nicht zugelassen ist, bestätigt dies nochmals. **Eine Einschränkung der Aussagekraft der DIA3009 für den Zusatznnutzen ergibt sich daraus nicht.**	bei Wechsel zu 8 mg Glimepirid pro Tag; Sensitivitätsanalyse: Zensierung der Patienten aller Studienarme bei Erreichen der höchsten Dosisstufe; Zusatzanalyse: Zensierung der Länder, in denen eine Dosierung von 8 mg Glimepirid pro Tag zugelassen ist) zensiert. Die Zensierung der Länder, in denen eine 8 mg Dosierung zugelassen ist, stellt dabei eine wenig verzerrte Analyse dar, da die Randomisierung aufgrund der vorgenommenen Stratifizierung nach Ländern aufrechterhalten blieb.
	5. Dosiswechsel Canagliflozin (Studie versus. Fachinformation) schränkt Aussagekraft der Studie DIA3009 nicht ein **Anmerkung IQWiG** Im Dossier zu Canagliflozin hat Janssen-Cilag bereits auf die Tatsache hingewiesen, dass es, bezüglich des Anwendungsschemas	

	von Canagliflozin, eine Abweichung zwischen der Studie DIA3009 und dem in der Fachinformation umgesetzten Anwendungsschema gibt. Janssen-Cilag hat dies im Dossier ausführlich diskutiert und kommt zu dem **Schluss, dass diese Abweichung keine Einschränkung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse der DIA3009 für den Zusatznutzen von Canagliflozin** darstellt (Janssen-Cilag GmbH, 2014a; Janssen-Cilag GmbH, 2014b). Das IQWiG greift dies auf, allerdings ohne dies näher im Detail zu kommentieren:	
S. 23, Z. 1-9	*„In der Studie DIA3009 wurde Canagliflozin in 2 fixen Dosen verabreicht: 100 mg/Tag und 300 mg/Tag. Dosisänderungen waren im Studienverlauf nicht vorgesehen. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 100 mg/Tag. Bei Patienten mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl ≥60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, kann die Dosis auf 300 mg/Tag erhöht werden (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013). Die initiale Gabe von 300 mg/Tag sowie die Gabe von 100 mg/Tag ohne die Möglichkeit einer Dosiserhöhung entsprechen somit nicht den Vorgaben der Fachinformation.“*	

	Stellungnahme von Janssen-Cilag Janssen-Cilag bleibt bei seiner Position, dass die dargelegte Abweichung keine Einschränkung der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse der DIA3009 für den Zusatznutzen von Canagliflozin darstellt. Zentrale Argumente sind hier: (1) Durch das Anwendungsschema aus der Fachinformation werden keine neuen Dosierungen eingeführt, **es basiert ausschließlich und auf sämtlichen Dosierungen (100 mg und 300 mg), die im Phase-III-Programm studiert worden sind**. Das bedeutet, dass sämtliche zu erwartende Effekte aus dem Studienprogramm und insbesondere aus der DIA3009 abgeleitet werden können. (2) Die Ergebnisse der DIA3009 stellen sozusagen den dar, in dem sich die Effekte auf Grund einer **Effektkorridor (Wirksamkeit & Verträglichkeit)** Behandlung mit Canagliflozin bewegen werden. Das gilt insbesondere für die Ergebnisse des 300mg-Arms hinsichtlich der Nebenwirkungen, die damit eine besonders konservative Schätzung für die zu erwartenden Nebenwirkungen einer Behandlung mit Canagliflozin sind, für Patienten die mit einer Dosierung von 100mg beginnen und dann auf 300mg wechseln. **Es ist also möglich, valide die Effekte von Canagliflozin unter Anwendung gemäß Fachinformation aus der DIA3009 zu schätzen.**	

	(3) Eine Studie, die das in der Fachinformation vorgegebene Behandlungsschema untersucht, ist bereits gestartet und erste Ergebnisse werden 2017 erwartet. Im Einzelnen: In der Studie DIA3009 wurden Patienten mit entweder 100mg oder 300mg Canagliflozin behandelt. Ein Wechsel der Dosierung von 100mg auf 300mg wurde im gesamten Phase-III-Studienprogramm von Canagliflozin, das so mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war (Janssen Research & Development, 2012b), nicht explizit untersucht. Trotz dieser Abweichung von den Angaben in der Fachinformation können aus der Studie DIA3009 relevante Aussagen zum Zusatznutzen von Canagliflozin in der Deutschen Anwendungssituation abgeleitet werden. Das in der Fachinformation implementierte Anwendungsschema eines möglichen Wechsels der Dosierung von 100mg auf 300mg Canagliflozin geht auf eine Entscheidung der Zulassungsbehörde auf Basis von Sicherheits- und Vereinfachungsargumenten zurück und unterscheidet sich dadurch vom zuvor genehmigten Dosierungsschema in der Studie DIA3009. Da mit 100mg Canagliflozin ein Großteil der Patienten bereits eine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht (Zielerreichung HbA_{1c} <7% = 53,6% der Patienten unter Canagliflozin 100 mg) und eine geringere volumenbedingte Nebenwirkungsrate für vulnerable Patienten beobachtet wurde	

	(Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013), wird in der Fachinformation und gemäß EPAR eine anfängliche Dosis von Canagliflozin 100mg als Vorsichtsmaßnahme empfohlen und nur für Patienten, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, ein nachträglicher Dosiswechsel auf 300 mg empfohlen. Im Wortlaut der deutschen Fachinformation heißt es dazu: *„Bei Patienten, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden.(Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013)“.* Somit wird in der Fachinformation keine neue Dosierung eingeführt, sondern lediglich die Dosierung aus dem Phase-III-Studienprogramm und der Studie DIA3009 widergegeben. Im klinischen Studienprogramm von Canagliflozin konnte gezeigt werden, dass beide Dosierungen (100 und 300mg) wirksam und sicher in Bezug auf die primären und sekundären Endpunkte sind (EMA, 2013). Im EPAR wird eindeutig beschrieben, dass eine Dosis von Canagliflozin 300 mg prinzipiell bei allen Patienten eingesetzt werden kann: „The 300 mg dose can be used by all patients if tolerated and needed, no special restrictions are made;“ (EMA, 2013). Somit ist diese Dosierung auch für die allgemeine Population anwendbar und es liegen in den Zulassungsunterlagen keine Ein-	

	schränkungen vor, die einen Patienten grundsätzlich von dieser Behandlung ausschließen würden. Allerdings muss bei einer Dosiserhöhung zur engeren Blutzuckerkontrolle das Nierenprofil des Patienten beachtet werden und eine Dosiserhöhung auf Canagliflozin 300 mg ist nur bei eGFR ≥60 in Betracht zu ziehen. „Des Weiteren ist eine Dosiserhöhung auf 300 mg aufgrund vermehrtem Auftreten volumenbedingter Nebenwirkungen bei bestimmten Patientengruppen (z.B. sehr alte Patienten (≥75 Jahre), Patienten mit bekannter Kardiovaskulärererkrankung (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013)) nur mit Vorsicht vorzunehmen. Es ist aber anzumerken, dass die absolute Zahl an UEs aufgrund Volumenmangel in der DIA3009 insgesamt niedrig war und sich **keine erhöhte Inzidenz schwerer UEs zeigte.** In der Zusammenschau stellt der Einsatz von Canagliflozin 300mg deshalb für den Patienten kein höheres Risiko als eine Dosierung mit 100mg dar. Allerdings benötigt nicht jeder Patient für eine ausreichende Blutzuckerkontrolle Canagliflozin 300 mg. Bei einem Großteil der Patienten ist eine Dosis von 100 mg für die Blutzuckerkontrolle ausreichend. Daher wird zunächst Canagliflozin 100 mg bei allen Patienten eingesetzt und abhängig von der Blutzuckermessung, die individuell auf den Krankheitsverlauf des Patienten angepasst wird, eine Dosiserhöhung auf 300 mg empfohlen.	

	Wie im Dossier bereits erwähnt, ist weitere **Langzeitevidenz** zur Untersuchung des in der Fachinformation bestimmten Anwendungsschemas zu erwarten. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Studie bei T2DM Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥2 CV-Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis wurde initiiert (CANVAS-R). In dieser Studie wird unter anderem ein Wechsel der Dosierung von Canagliflozin untersucht. Patienten, die unter Behandlung mit Canagliflozin 100mg weitere glykämische Kontrollen benötigen, können nach Ermessen des Prüfarztes, einen Wechsel auf Canagliflozin 300mg vollziehen. Mit ersten Ergebnissen dieser Studie wird 2017 gerechnet. **Interpretation des Zusatznutzens:** In der Studie DIA3009 werden die Patienten entweder mit 100mg oder mit 300 mg Canagliflozin behandelt. Dies unterscheidet sich von den Vorgaben der Fachinformation, zunächst mit 100mg zu beginnen und dann je nach Blutzuckereinstellung auf 300mg zu wechseln und somit für jeden Patienten individuell den größten Therapieeffekt zu erzielen Somit stellt der Dosiswechsel von Canagliflozin eine Individualisierung der T2DM-Therapie dar, wo mit Canagliflozin 300 mg dem Patienten eine sehr wirksame Zusatzoption geboten werden kann. Trotzdem stellen die Ergebnisse der	

	DIA3009 eine gute Abschätzung der Effekte dar, die ein Patient im deutschen Versorgungskontext mit einer Fachinformationkonformen Behandlung zu erwarten hat, da der Patient so etwas „milder“ im Vergleich zur Dosierung in der Studie an das Medikament herangeführt wird. Potentiellen Ergebnisunsicherheiten bezüglich einer Abweichung von den Ergebnissen der Studie können somit ausgeschlossen werden und es besteht somit in dieser Hinsicht kein Risiko für die Patienten. Beide Canagliflozin-Studienarme der DIA3009 bilden den Wirksamkeits-/ Verträglichkeitskorridor ab, in dem sich die zu erwartenden Effekte bewegen werden. So kann davon ausgegangen werden, dass ein Patient, der zunächst Canagliflozin 100 mg erhält und anschließend auf Canagliflozin 300 mg wechselt kein höheres Sicherheitsrisiko erfährt als ein Patient, der bereits initial mit Canagliflozin 300 mg behandelt worden ist. Dieses Sicherheitsrisiko wiederum ist in der DIA3009 ausführlich dargestellt. Patienten, die mit Canagliflozin 100 mg starten und damit weiterbehandelt werden, werden korrekt im 100 mg-Arm der Studie abgebildet. Daher schlägt Janssen-Cilag für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin in der Dosierung laut Fachinformation folgende Herangehensweise vor: Zur Darstellung des Effektkorridors der 100 mg und 300 mg Canagliflozin Dosierungen wurden diese für alle Endpunkte gegenüberge-	

	stellt. (1) Für die Interpretation der **Wirksamkeit** von Metformin + Canagliflozin gegenüber der zVT Metformin + Sulfonylharnstoff werden die Ergebnisse der 100 mg Dosierung als kleinst-möglicher Nutzen und die Ergebnisse der 300 mg Dosierung als größtmöglicher Nutzen herangezogen. (2) Für die Abwägung der **Sicherheit** von Metformin + Canagliflozin gegenüber der zVT Metformin + Sulfonylharnstoff werden die Ergebnisse der 100 mg Dosierung als kleinst-möglicher Schaden und die Ergebnisse der 300 mg Dosierung als größtmöglicher Schaden herangezogen. Der genannte Effektkorridor wurde im Dossier (Modul 4B) ausführlich dargestellt. Hier sei auf einige wenige Ergebnisse verwiesen. Die Ergebnisse zeigen, dass Canagliflozin 300 mg + Metformin numerisch eine bessere Blutzucker-, Gewichts- und Blutdruckkontrolle bietet als Canagliflozin 100 mg + Metformin. Auf der Schadensseite besonders hervorzuheben sind die folgenden Endpunkte: Es zeigt sich sowohl für Canagliflozin 100 mg + Metformin als auch für Canagliflozin 300 mg + Metformin gegenüber der zVT ein Vorteil für die Vermeidung von symptomatischen + dokumentierten Hypoglykämien (auch bei schweren). Bei SUE und Harnwegsinfektionen ist in beiden Dosierungen kein Unterschied zwischen den Ver-	

gleichssubstanzen festzustellen. Einzig für Genitalmykosen zeigt sich unter einer Behandlung mit Canagliflozin dosisunabhängig eine höhere Fallzahl. **Grundsätzlich** zeigte sich **bei** Genitalmykosen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Glimeperid, mit der **Ausnahme, dass sich kein Unterschied im Vergleich mit Canagliflozin 300 mg für** Genitalmykosen **bei Männern zeigte.** Wie in Abschnitt 9 ausführlich dargelegt wird, sind die Unterschiede bei Genitalmykosen allerdings nicht zusatznutzenrelevant.

Die genauen Daten dazu sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 9: ausgewählte Ergebnisse der Studie DIA3009, primäre Analyse

Endpunkte	**Dosierung Canagliflozin und Vergleichstherapie**	**OR [95% KI] oder MW-Differenz [95% KI]**	**Interpretation**
Hypoglykämien [b]			
Symptomatische + dokumentierte 52 Wochen	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	0,09 [0,04;0,19], p<0,0001	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
Symptomatische + dokumentierte 104 Wochen	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	0,09 [0,05;0,18], p<0,0001	stat. sign. Vorteil Canagliflozin

	Symptomatische + dokumentierte 52 Wochen	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	0,07 [0,03;0,16], p<0,0001	stat. sign. Vorteil Canagliflo-zin		
	Symptomatische + dokumentierte 104 Wochen	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	0,06 [0,03;0,14], p<0,0001	stat. sign. Vorteil Canagliflo-zin		
	Unerwünschte Ereignisse					
	Schwerwiegende 52 Wochen	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	0,82 [0,41; 1,66] p=0,5826	Kein Unter-schied		
	Schwerwiegende 104 Wochen	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	0,91 [0,48; 1,71] p=0,7665	Kein Unter-schied		
	Schwerwiegende 52 Wochen	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	0,88 [0,40; 1,94], p=0,7503	Kein Unter-schied		
	Schwerwiegende 104 Wochen	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	0,88 [0,47;1,67], p=0,7039	Kein Unter-schied		
	Weibliche Geni-talmykosen 52 Wochen	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	9,51 [2,79; 32,43] p=0,0003	stat. sign. Vorteil Gli-mepirid		
	Weibliche Geni-talmykosen 104 Wochen	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	10,59 [3,12; 35,95] p=0,0002	stat. sign. Vorteil Gli-mepirid		

Weibliche Genitalmykosen 52 Wochen	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	14,67 [4,40;48,86], p<0,0001	stat. sign. Vorteil Glimepirid	
Weibliche Genitalmykosen 104 Wochen	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	14,67 [4,40;48,86], p<0,0001	stat. sign. Vorteil Glimepirid	
Männliche Genitalmykosen 52 Wochen	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	18,32 [1,05; 320,35] p=0,0464	stat. sign. Vorteil Glimepirid	
Männliche Genitalmykosen 104 Wochen	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	22,64 [1,31; 390,02] p=0,0317	stat. sign. Vorteil Glimepirid	
Männliche Genitalmykosen 52 Wochen	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	10,85 [0,58;203,44], p=0,1109	Kein Unterschied	
Männliche Genitalmykosen 104 Wochen	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	10,86 [0,58;203,73], p=0,1107	Kein Unterschied	
Harnwegsinfektionen 52 Wochen	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	1,44 [0,63; 3,29] p=0,3918	Kein Unterschied	
Harnwegsinfektionen 104 Wochen	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	1,68 [0,82; 3,42] p=0,1548	Kein Unterschied	
Harnwegsinfektionen 52 Wochen	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	1,58 [0,70;3,58], p=0,2730	Kein Unterschied	

Harnwegsinfektionen 104 Wochen	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	1,63 [0,80;3,35], p=0,1804	Kein Unterschied
Osmotische Diurese 52 Wochen	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	5,28 [1,51; 18,44] p=0,0091	stat. sign. Vorteil Glimepirid
Osmotische Duirese 104 Wochen	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	5,26 [1,51; 18,37] p=0,0093	stat. sign. Vorteil Glimepirid
Osmotische Diurese 52 Wochen	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	5,78 [1,67; 20,07] p=0,0057	stat. sign. Vorteil Glimepirid
Osmotische Duirese 104 Wochen	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	5,78 [1,67; 20,07] =0,0057	stat. sign. Vorteil Glimepirid

a) Angabe der absoluten Differenz nur bei stat. sign. Ergebnissen
b) Die Ergebnisse für die Gesamtrate, die schweren und der symptomatischen Hypoglykämien können dem Nutzendossier von Canagliflozin entnommen werden.

HbA_{1C}=Glykiertes Hämoglobin, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, OR=odds ratio, stat. sign.=statistisch signifikant, UE=unerwünschtes Ereignis, W=Woche

Somit zeigt sich für die Endpunkte Hypoglykämien, der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien sowie der Gewichtsveränderung ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Canagliflozin. Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein Beleg für einen Schaden, weder

	durch eine Behandlung mit 100mg noch mit 300mg Canagliflozin. Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergibt sich deshalb ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin + Glimepirid, unabhängig von der Art der Dossierung.	
	Fazit und Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung Auch wenn das empfohlene Dosierungsschema der Fachinformation nicht eindeutig in der DIA3009 abgebildet worden ist, so bilden die Studiendaten doch einen **Wirksamkeits-/ Verträglichkeitskorridor**, in dem sich die zu erwartenden Effekte im deutschen Versorgungsalltag bewegen werden. Die Ergebnisse der DIA3009 liefern hierfür einen robusten Korridor. Es konnte gezeigt werden, dass auf der Nutzenseite die Dosierung mit 300mg numerisch eine bessere Blutzucker-, Gewichts- und Blutdruckkontrolle bietet als die 100mg. Es ist dosisunabhängig ein Vorteil für Canagliflozin zur Vermeidung von symptomatischen + dokumentierten Hypoglykämien (auch bei schweren) feststellbar; ausführlich werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen weiter unten dargestellt (Abschnitte 7-12). Potentiell bestehende Unsicherheiten bzgl. des Effekts der gestaffelten Dosierung kann eine weitere Langzeitstudie (CANVAS-R) ausräumen. Diese wurde mit diesem Schema initiiert, erste Ergeb-	In der Studie DIA3009 war entgegen der Fachinformation von Canagliflozin eine initiale Canagliflozin-Dosierung von 300 mg möglich. Zudem war eine Dosiserhöhung auf 300 mg für Patienten, die mit 100 mg Canagliflozin behandelt wurden, nicht vorgesehen und es erfolgte nur eine Scheintitration. Dies bedingt Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und den Nebenwirkungen.

	nisse werden 2017 vorliegen.	
	6. Zwischenfazit: Studie DIA3009 als Basis der Zusatznutzenbewertung von Canagliflozin Die vorangegangenen Ausführungen haben gezeigt, dass es sachlich nicht gerechtfertigt ist, die Studie DIA3009 nicht als Basis für die Ableitung des Zusatznutzens von Canagliflozin in der Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin heranzuziehen. Es wurde gezeigt, dass (1) sich das **Argument des IQWiG**, dass der Zusatznutzen aus der DIA3009 nicht ableitbar sei, weil Therapiestrategien plus Wirkstoffe miteinander vergleichen würden, **nicht aufrechterhalten lässt**. Es wurde gezeigt, dass die DIA3009 in entscheidenden strukturellen Elementen wesentlich gleich mit einer Studie zu Saxagliptin/Metformin ist, die der GBA zur Ableitung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin herangezogen hat. (2) Ebenso wenig wird die Aussagekraft der DIA3009 hinsichtlich des Nachweises des Zusatznutzens durch das im **Glimepirid-Arm der DIA3009 verwendete Titrationsschema** (1 mg, 2 mg,	Die Studienergebnisse der Studie DIA3009 können daher insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel stark verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann.

	4 mg, 6 mg) eingeschränkt. Dieses entspricht der Fachinformation von Glimepirid; zudem wurde gezeigt, dass auch die 2 mg-Titrationsschritte im Vergleich zu den 1 mg-Schritten **nicht überproportional viele Hypoglykämien** erzeugen. (3) Es wurde gezeigt, dass die Nüchternblutzuckerwerte der Patienten bei Start der Therapie und vor Titration in die nächste Stufe deutlich über dem Zielwert von 110 mg/dl und dem Wert von 125 mg/dl lagen. Die Patienten waren also **sicher therapiebedürftig** und wurden nicht durch einen bewusst niedrig gewählten Zielwert in Hypoglykämien getrieben. (4) In der Studie DIA3009 war die Verwendung von 8 mg Glimepirid erlaubt, wenn 8 mg in dem jeweiligen Anwendungsland zugelassen waren. Da 8 mg in Deutschland nicht zugelassen ist, wurde die 8 mg-Dosierung bei den Auswertungen durch **Zensierung** nicht berücksichtigt (3 Methoden angewandt). Die verwendeten Methoden erlauben eine valide Aussage über den Zusatznutzen in der deutschen Zielpopulation. Ergänzend wurde hier eine Analyse vorgelegt, in der die deutsche Zielpopulation auf Patienten eingeschränkt wird, die in Ländern behandelt wurden, in denen 8mg Glimepirid nicht zugelassen ist. (5) Auch die **Abweichung zwischen dem Anwendungsschema** von Canagliflozin in der Studie DIA3009 (parallele Anwendung	

	von 100 mg und 300 mg) und der Fachinformation (Start mit 100 mg, Wechsel auf 300 mg bei Bedarf) schränkt die Aussagekraft der Studie DIA3009 nicht ein. Vielmehr liefern die Ergebnisse der Studie DIA3009 einen robusten Korridor (definiert durch die Effekt der 100 mg und 300 mg Dosierung), innerhalb dessen die Effekte bei einer Anwendung laut Fachinformation liegen werden. Eine **valide Effektschätzung ist daher möglich**, es liegt keine Einschränkung der Eignung zur Ableitung des Zusatznutzens vor. **Es gibt also keinen sachlich gerechtfertigten Grund für eine Nicht-Anerkennung der Studie DIA3009 als Basis für die Zusatznutzenbewertung von Canagliflozin.** Ebenso spricht das Gleichbehandlungsprinzip (insbesondere mit Saxagliptin/Metformin) dafür, die DIA3009 für die Zusatznutzenbewertung heranzuziehen. In den nächsten Abschnitten wird beschrieben, welcher Zusatznutzen sich ergeben hätte, hätte IQWiG die Studie DIA 3009 akzeptiert.	
	7. Vermeidung von (auch schweren) Hypoglykämien bietet Zusatznutzen im Langzeitverlauf **Anmerkung IQWiG**	

S. 24, Z. 26-31 S. 21, Z. 7-13 S. 22, Z. 1-3	Unter dem Punkt „Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Canagliflozin plus Metformin versus Glimepirid plus Metformin“ schreibt das IQWiG: „*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.*“ In den weiteren Ausführungen merkt das IQWiG an: „*Im Glimepiridarm traten vor allem in den ersten 18 Wochen symptomatische Hypoglykämien auf, in den nachfolgenden Wochenabschnitten war der prozentuale Anteil zusätzlicher Patienten mit Hypoglykämien im Vergleich zum vorherigen Wochenabschnitt jeweils vergleichsweise geringer. Unterstützend zeigt sich für die schweren Hypoglykämien, dass die erste schwere Hypoglykämie bei den meisten Patienten innerhalb der ersten 5 Monate (ca. 20 Wochen) auftrat und nur 2 Patienten ihre erste schwere Hypoglykämie nach Monat 6 hatten. „In der Zusammenschau ist … zu entnehmen, dass der zwischen den Behandlungsgruppen beobachtete Unterschied im Auftreten von Hypoglykämien hauptsächlich auf die ersten Wochen der Studie zurückzuführen ist.“*	

S. 22, Abbildungsbeschriftung	*„Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, inwieweit Patienten mit der Dosisstufe 5 (8 mg Glimepirid; in Deutschland nicht zugelassene Dosierung) berücksichtigt wurden.“* **Stellungnahme Janssen-Cilag** **Janssen-Cilag** folgt dieser Einschätzung nicht und betont an dieser Stelle nochmals das **durch den renalen Wirkmechanismus der SGLT2-Inhibition begründete niedrige, auf Placebo-Niveau liegende intrinsische Hypoglykämie-Risiko** unter einer Behandlung mit der antidiabetischen Substanz Canagliflozin. Letztere reduziert erhöhte Serumglukosespiegel durch Verringerung der bei Typ-2-Diabetikern pathologisch erhöhten Glukoserückresorptionskapazität in der Niere. Untersuchungen bei gesunden Personen und bei Typ-2-Diabetikern haben gezeigt, dass Canagliflozin (100 und 300 mg) die Nierenschwelle maximal auf etwa 70-80 mg/dl (3,9-4,4 mmol/l) absenkt (Sha et al., 2011; Devineni et al., 2012). Da dieser Bereich in der Regel oberhalb der Schwelle für Hypoglykämien (gemessener Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) liegt, wird Canagliflozin mit einem niedrigen, intrinsischen Hypoglykämierisiko in Verbindung gebracht. Klinische Studien bestätigen dies: In der Monotherapie wurden ähnliche Hypoglykämie-Raten unter Canagliflozin 300 mg, 100 mg und unter Placebo dokumentiert (3,0%, 3,6% und 2,6%) (Stenlöf et al., 2013).	

	Im Folgenden liefert Janssen-Cilag Analysen zum Hypoglykämierisiko aus der **Studie DIA3009 (Canagliflozin plus Metformin vs. Glimepirid + Metformin)**, die zu folgenden Punkten detailliert Stellung nehmen: (1) Auftreten von Hypoglykämien im Langzeitverlauf (104 Wochen) in der Deutschen Ziel-population (Zensierung Dosisstufe 5 entspricht 8 mg Glimepirid), insbesondere rezidivierender Hypoglykämien (2) Anteil der Patienten in den verschiedenen Dosisstufen und Zeit bis zum Erreichen der höchsten Dosisstufe (3) Auftreten von Hypoglykämien **nach Behandlungswoche 18** (4) Mittlere und absolute Anzahl an Hypoglykämie-Ereignissen über 104 Wochen (5) Anzahl an Hypoglykämie-Ereignissen (104 Wochen) nach Titrationsstufen Im Nutzendossier von Canagliflozin wurden die Ergebnisse aller, der schweren, symptomatischen und symptomatischen, dokumentierten Hypoglykämien (gemessener Blutzuckerwert ≤70 mg/dL) beschrieben. Die Definition einer bestätigten Hypoglykämie, Blutzuckerwert bei 70 mg/dl, entspricht der prädefinierten Operationalisierung gemäß Studienbericht der Studie DIA3009 (Janssen Research & Development, 2012a). Die Definition der bestätigten Hypoglykämien in der Studie DIA3009 bezieht sich auf die Definition des ge-	

	messenen Blutzuckerwerts in den Richtlinien der Amerikanischen Diabeltes Gesellschaft (American Diabetes Association [ADA]) (Seaquist et al., 2013). Analog zur ADA definiert die EMA ebenfalls eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie wie folgt: „An event during which typical symptoms of hypoglycemia are accompanied by a measured plasma glucose concentration less than or equal to 3.9 mmol/l (70 mg/dL).“ (EMA, 2012) Auch der G-BA bezieht sich im Beschluss zur Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden bezüglich der Definition des Endpunkts Hypoglykämien auf die Definition von Hypoglykämien der EMA (G-BA, 2014). **Vermeidung von Hypoglykämien (Dossier Canagliflozin)** Im Dossier zu Canagliflozin hat sich Janssen-Cilag bereits ausführlich mit der Vermeidung des Hypoglykämie-Risikos durch Canagliflozin und dem sich daraus ergebenden beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Glimepirid auseinandergesetzt. Es sei nochmals auf die im Dossier (Modul 1, Modul 4B) enthaltenen Ergebnisse verwiesen, die nach wie vor ihre Gültigkeit behalten und deren Gültigkeit durch die folgenden Analysen nochmals bestätigt wird: Tabelle 10: Ergebnisse zu Hypoglykämien:	

Hypoglykämien			
	Canagliflozin 100mg vs. Glimepirid (OR[95% KI], Signifikanzniveau Absolute Differenz (%-Punkte)	Canagliflozin 300mg vs. Glimepirid (OR[95% KI], Signifikanzniveau Absolute Differenz (%-Punkte)	Ergebnis
Schwere 52 W	0,11 [0,01;0,86], p=0,0359 -2,70%	0,34 [0,09;1,26], p=0,1056	stat. sign. Vorteil Canagliflozin (100 mg) Kein Unterschied (300 mg)
Schwere 104 W	0,20 [0,04;0,90], p=0,0363 -2,80%	0,10 [0,01;0,79], p=0,0287 -3,10%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
Symptomatische+dokumentierte 52 W	0,09 [0,04;0,19],p<0,0001 -21,70%	0,07 [0,03;0,16], p<0,0001 -22,30%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
Symptomatische+dokumentierte 104 W	0,09 [0,05;0,18], p<0,0001 -25,20%	0,06 [0,03;0,14], p<0,0001 -26,20%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin

Auftreten von Hypoglykämien im Langzeitverlauf, insbesondere rezidivierender Hypoglykämien

Tabelle 11: Häufigkeit symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämien (≤3,9 mmol/l) über 104 Wochen in der **Deutschen Zielpopulation**. Die Daten von Patienten mit einer Glimepirid-Dosis >6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert (Primäre Analyse).

	Treatment		
	Canagliflozin 100 mg (N= 284)	Canagliflozin 300 mg (N= 277)	Glimepiride (N= 286)
Patients with hypo : n (%)	10 (3.5%)	7 (2.5%)	82 (28.7%)
Patients with 1 hypo : n (%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	26 (9.1%)
Patients with 2 hypo : n (%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	11 (3.8%)
Patients with >=3 hypo : n (%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	45 (15.7%)
N events	27	10	353
Mean n events : all patients	0.1	0.0	1.2
Mean n events : hypo patients	2.7	1.4	4.3
Event rate/subject-year exposure	0.06	0.02	1.09
Total Years of exposure	440.57	411.82	322.92

	Werden ausschließlich die Ergebnisse von Patienten mit **mehr als einem Hypoglykämie-Ereignis** betrachtet, bestätigen die 104-Wochen-Daten der verblindeten Phase der Studie DIA3009 eine höhere Inzidenz rezidivierender Hypoglykämien unter Glimepirid im Vergleich zu den beiden Canagliflozin-Gruppen (Tabelle 11): Insgesamt hatten 45/286 (15,7%) Patienten unter Glimepirid ≥3 Hypoglykämie-Ereignisse; in den Canagliflozin-Gruppen waren hingegen lediglich 3/284 (1,1%; Canagliflozin 100 mg) bzw. 1/277 (0,4%; Canagliflozin 300 mg) Patienten betroffen (Tabelle 11). D.h.: der größte Risikofaktor für eine erneute Hypoglykämie ist eine vorausgegangene Hypoglykämie. Es sei hier auch auf die in Abschnitt 4 dargestellten Ergebnisse in Tabelle 8 hingewiesen. Dort wurde ergänzend zu den 3 Analysemethoden im Dossier die deutsche Zielpopulation der DIA3009 dargestellt eingeschränkt auf Patienten, in deren Ländern Glimepirid 8 mg nicht zugelassen ist. Die Ergebnisse der oben stehenden Tabelle bestätigen sich auch in dieser Analyse. **Anteil der Patienten in den verschiedenen Dosisstufen und Zeit bis zum Erreichen der höchsten Dosisstufe** Das IQWiG geht davon aus, dass die meisten Patienten der Studie DIA3009 innerhalb der ersten Studienwochen auf ihre individuell höchste Dosisstufe titriert wurden. An dieser Stelle ist anzumerken, dass dies keine Vorgabe der Studie DIA3009 war: Die **Titration**	

	konnte während des gesamten 104-wöchigen Studienverlaufs erfolgen, wobei im Studienprotokoll folgende Kriterien definiert wurden: (1) ≥50% (mind. 3 Messungen waren empfohlen) der gemessenen Nüchtern-Blutzuckerwerte, welche am Finger gemessen wurden, wiesen innerhalb von 2 Wochen einen Wert von mehr als 110 mg/dl (6 mmol/l) auf, nachdem ein Besuch in der Klinik oder ein Telefonkontakt stattgefunden hatte. (2) Der Patient erlitt in den vorausgegangenen 2 Wochen kein Hypoglykämieereignis, das nach **Meinung des Arztes** eine Dosissteigerung ausschloss. In der Glimepirid-Gruppe der Gesamt-Studienpopulation dauerte es im Median 13 Wochen (Minimum: 0,1 Wochen, Maximum: 89,4 Wochen), bis ein Patient die für ihn höchste Dosisstufe erreicht hatte. Der arithmetische Mittelwert lag bei 19,4 Wochen (Standardabweichung: 17,5 Wochen) (Tabelle 12). Die Auswertungen in der deutschen Zielpopulation zeigen ähnliche Ergebnisse: Hier betrug der arithmetische Mittelwert bis zum Erreichen der individuell höchsten Dosisstufe in der Glimpirid-Gruppe 19,3 Wochen (Standardabweichung: 17,6 Wochen) (Tabelle 12). Tabelle 12: Anteil Patienten in den verschiedenen Dosisstufen (vor Gebrauch einer glykämischen Notfallmedikation) und Zeit bis zum	

Erreichen der individuell höchsten Dosisstufe zu Woche 104 – Gesamtpopulation und Deutsche Zielpopulation der Studie DIA3009.

TOTAL POPULATION

	CANA 100	CANA 300	GLIMEPIRIDE
N patients	483	485	482
Dosage level 1 (1 mg/day in glimepiride arm)	27 (5.6%)	36 (7.4%)	42 (8.7%)
Dosage level 2 (2 mg/day in glimepiride arm)	26 (5.4%)	39 (8%)	36 (7.5%)
Dosage level 3 (4 mg/day in glimepiride arm)	23 (4.8%)	31 (6.4%)	42 (8.7%)
Dosage level 4 (6 mg/day in glimepiride arm)	214 (44.3%)	196 (40.4%)	200 (41.5%)
Dosage level 5 (8 mg/day in glimepiride arm)	193 (40%)	183 (37.7%)	162 (33.6%)
Time to reach highest dosage level (weeks)			
Median (min,max)	12.6 (0.1 ; 98.4)	12.6 (0.1 ; 95.1)	13 (0.1 ; 89.4)
Mean (SD)	17.9 (15.7)	18.2 (17)	19.4 (17.5)

GERMAN TARGET POPULATION

	CANA 100	CANA 300	GLIMEPIRIDE
N patients	284	277	286
Dosage level 1 (1 mg/day in glimepiride arm)	10 (3.5%)	9 (3.2%)	25 (8.7%)
Dosage level 2 (2 mg/day in glimepiride arm)	13 (4.6%)	23 (8.3%)	21 (7.3%)
Dosage level 3 (4 mg/day in glimepiride arm)	10 (3.5%)	20 (7.2%)	26 (9.1%)
Dosage level 4 (6 mg/day in glimepiride arm)	128 (45.1%)	111 (40.1%)	129 (45.1%)
Dosage level 5 (8 mg/day in glimepiride arm)	123 (43.3%)	114 (41.2%)	85 (29.7%)
Time to reach highest dosage level (weeks)			
Median (min,max)	13.3 (0.1 ; 88.4)	17.7 (0.1 ; 95.1)	13 (0.1 ; 88.3)
Mean (SD)	18.3 (14.6)	20.6 (18.7)	19.3 (17.6)

Die in Tabelle 12 dargestellten Ergebnisse bestätigen, dass die meisten Patienten innerhalb der ersten Studienwochen auf ihre **individuell** höchste Dosisstufe titriert wurden. Aus diesem Grund liefert Janssen-Cilag nachfolgend zusätzliche Analysen zum Auftre-

	ten von Hypoglykämien **nach der Studienwoche 18** (Abbildung 11, Tabelle 13). <u>Auftreten von Hypoglykämien nach Behandlungswoche 18</u> Eine Analyse zum Auftreten von Hypoglykämien nach der Studienwoche 18 belegt, dass auch im weiteren Verlauf der verblindeten 104-wöchigen Phase der Studie DIA3009 unter beiden Canagliflozin-Dosierungen deutlich weniger symptomatisch, dokumentierten Hypoglykämien auftraten als unter der Vergleichssubstanz Glimepirid (Tabelle 11). Dieser Vorteil von Canagliflozin bezogen auf das Hypoglykämierisiko zeigt sich hier, obwohl die meisten Patienten ihre individuell höchste Dosisstufe bereits in den ersten Behandlungswochen erreicht hatten (Tabelle 12). Ein erheblicher Unterschied ergibt sich auch bei den rezidivierenden Hypoglykämien: Nach Woche 18 hatten unter Glimepirid deutlich mehr Patienten (30/286; 10,5%) $\geq$ 3 Hypoglykämie-Ereignisse als unter Canagliflozin 100 mg (3/284; 1,1 %) oder Canagliflozin 300 mg (1/277; 0,4%). Die Analyse der Zeit bis zur ersten Hypoglykämie nach Woche 18 bestätigt den Therapievorteil für Canagliflozin im Hinblick auf das Hypoglykämierisiko ebenfalls (Abbildung 11). Die genannten Ergebnisse widerlegen die Aussage des IQWiG, dass der zwischen den Behandlungsgruppen beobachtete Unterschied im Auftreten von Hypoglykämien hauptsächlich auf die ersten Wochen der Stu-	

die zurückzuführen sei.

Tabelle 13: Häufigkeit symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämien (≤3,9 mmol/l) nach der Studienwoche 18 in der Deutschen Zielpopulation. Die Daten von Patienten mit einer Glimepirid-Dosis >6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert (Primäre Analyse).

	Treatment		
	Canagliflozin 100 mg (N= 284)	Canagliflozin 300 mg (N= 277)	Glimepiride (N= 286)
Patients with hypo : n (%)	**6 (2.1%)**	**3 (1.1%)**	**59 (20.6%)**
Patients with 1 hypo : n (%)	**2 (0.7%)**	**2 (0.7%)**	**18 (6.3%)**
Patients with 2 hypo : n (%)	**1 (0.4%)**	**0 (0.0%)**	**11 (3.8%)**
Patients with >=3 hypo : n (%)	**3 (1.1%)**	**1 (0.4%)**	**30 (10.5%)**
N events	**20**	**6**	**231**
Mean n events : all patients	**0.1**	**0.0**	**0.8**
Mean n events : hypo patients	**3.3**	**2.0**	**3.9**
Event rate/subject-year exposure	**0.05**	**0.01**	**0.72**
Total Years of exposure	**440.57**	**411.82**	**322.92**

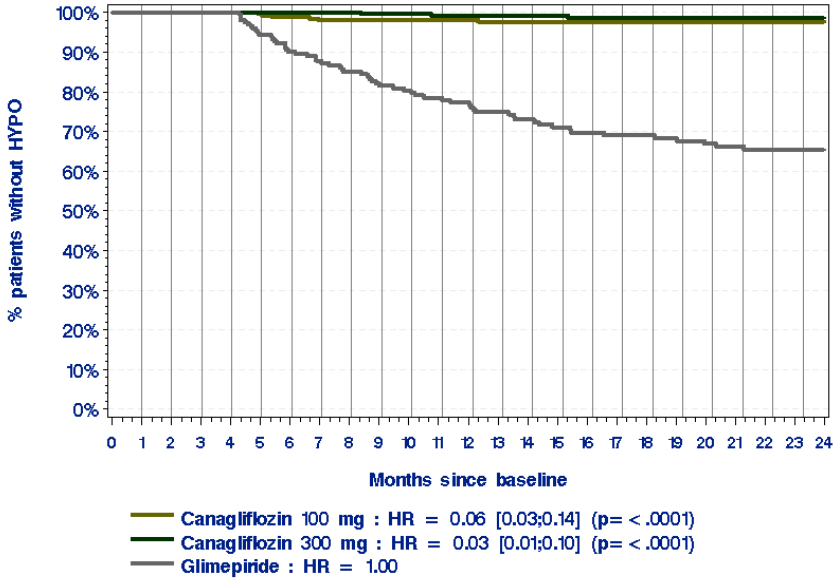


Abbildung 11: Zeit bis zur ersten symptomatischen oder dokumentierten (<3,9 mmol/l) Hypoglykämie nach der Studienwoche 18. Ergebnisse in der Deutschen Zielpopulation. Die Daten von Patienten mit einer Glimepirid-Dosis >6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert (Primäre Analyse).

Mittlere und absolute Anzahl an Hypoglykämie-Ereignissen über 104 Wochen der DIA3009

Die Analysen zur Häufigkeit (mittlere und absolute Anzahl) symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämien über den gesamten Verlauf der Studie DIA 3009 bestätigen, dass grundsätzlich zu je-

	dem Zeitpunkt der Studie unter Glimepirid mehr Hypoglykämien auftraten als unter Canagliflozin (Abbildung 12 und Abbildung 13). . Dabei ist zu beachten, dass die Betrachtung der mittleren Hypoglykämien im Zeitverlauf die aussagekräftigere Analyse ist, da hier unterschiedliche Patientenzahlen berücksichtig sind. Dies traf ebenfalls für das Auftreten schwerer Hypoglykämien zu (Abbildung 14). Aus der Sicht von Janssen-Cilag ist das wiederholte Auftreten von Hypoglykämie-Peaks auch nach der Studienwoche 18 und über den gesamten 104-wöchigen Therapieverlauf ein Beleg für das deutlich erhöhte Hypglykämierisiko unter Glimepirid. Demgegenüber hielten sich Hypoglykämien unter Canagliflozin auf einem stabil niedrigen Niveau.	

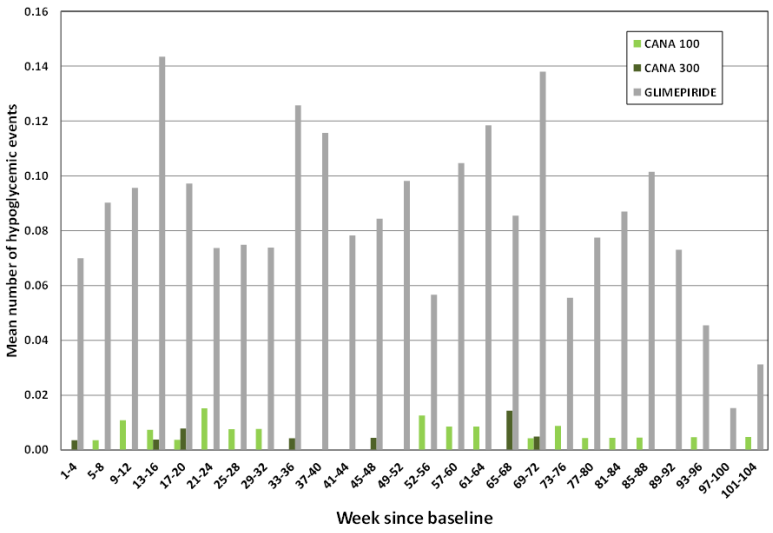


Abbildung 12: Mittlere Anzahl symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämie-Ereignissen über 104 Wochen. Ergebnisse in der Deutschen Zielpopulation. Die Daten von Patienten mit einer Glimepirid-Dosis > 6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert (Primäre Analyse)

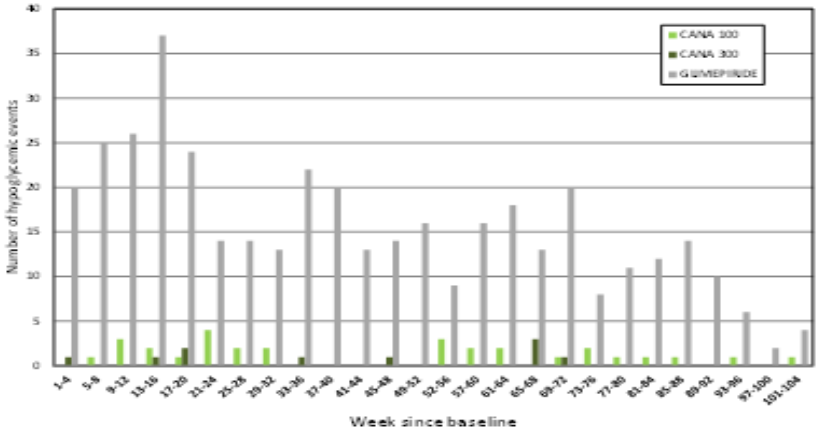


Abbildung 13: Absolute Anzahl symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämie-Ereignissen über 104 Wochen. Ergebnisse in der Deutschen Zielpopulation. Die Daten von Patienten mit einer Glimepirid-Dosis > 6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert (Primäre Analyse)

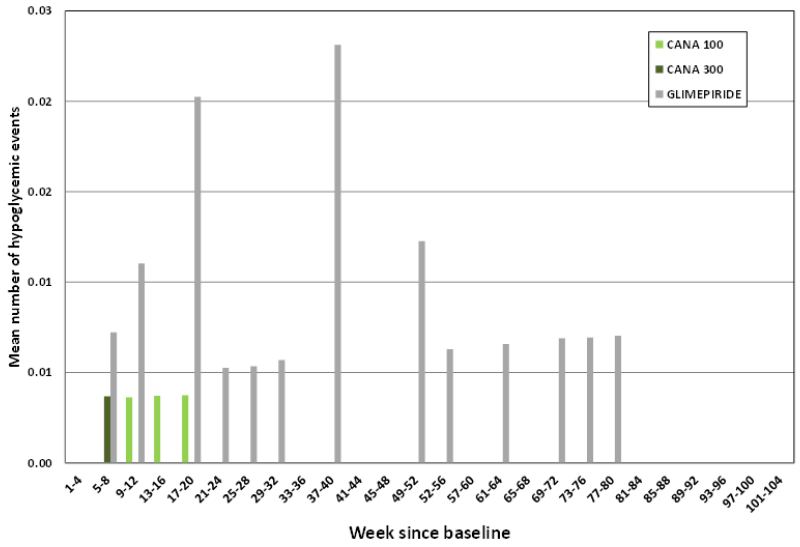


Abbildung 14: Mittlere Anzahl schwerer Hypoglykämie-Ereignissen über 104 Wochen. Ergebnisse in der Deutschen Zielpopulation. Die Daten von Patienten mit einer Glimepirid-Dosis >6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert (Primäre Analyse).

Anzahl an Hypoglykämie-Ereignissen nach Titrationsstufen

Bei Berücksichtigung der jeweiligen Titrationsstufe von Glimepirid zeigten insbesondere Patienten mit Titrationsstufe 4 wiederholt Hypoglykämie-Peaks, vor allem zwischen Behandlungswoche 29 und 72 (Abbildung 15). Allerdings traten Hypoglykämien auch bei niedrigerer Dosierung von Glimepirid (Dosisstufe 1 =1 mg; Dosisstufe 2= 2 mg) im gesamten Studienverlauf in einer größeren Anzahl auf

als unter Canagliflozin (100/300 mg) (Abbildung 15, Abbildung 16, Abbildung 17). Speziell unter denjenigen Patienten, die innerhalb der 104 Wochen unter Glimperid 1 mg nicht weiter hochtitriert wurden, zeigen sich im Studienverlauf bis Woche 85-88 weiter durchgehend Hypoglykämien, was ein weiter bestehendes Hypoglykämierisiko auch unter der 1 mg- Anfangsdosis von Glimepirid bestätigt.

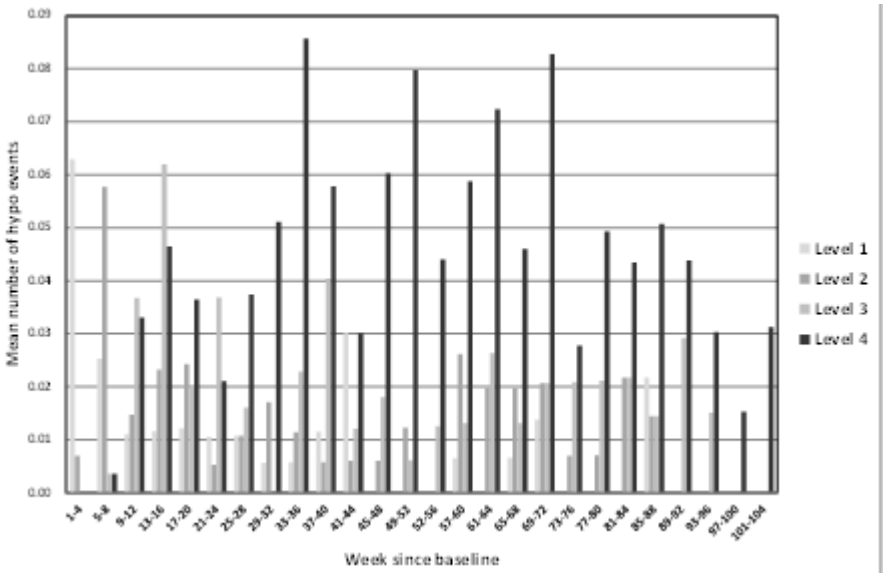


Abbildung 15: Mittlere Anzahl symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämie-Ereignissen über 104 Wochen nach Titrationsstufe: Glimepirid. Ergebnisse in der Deutschen Zielpopulation. Die Daten

von Patienten mit einer Glimepirid-Dosis >6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert (Primäre Analyse).

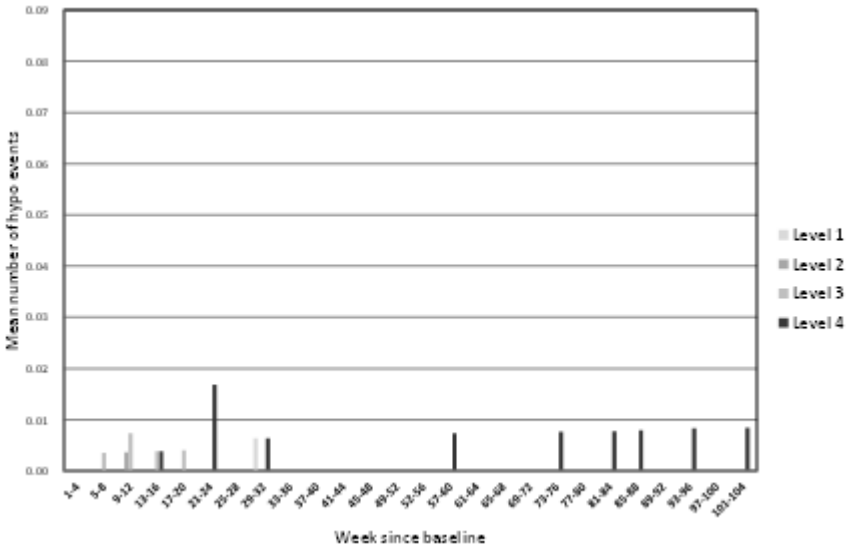


Abbildung 16: Mittlere Anzahl symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämie-Ereignissen über 104 Wochen nach Titrationsstufe: Canagliflozin 100 mg. Ergebnisse in der Deutschen Zielpopulation. Die Daten von Patienten mit einer Glimepirid-Dosis >6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert.

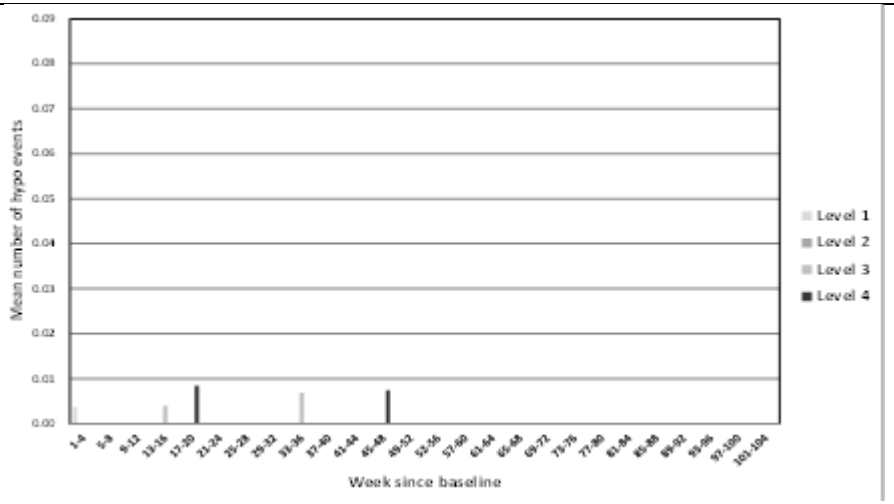


Abbildung 17: Mittlere Anzahl symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämie-Ereignissen über 104 Wochen nach Titrationsstufe: Canagliflozin 300 mg. Ergebnisse in der Deutschen Zielpopulation. Die Daten von Patienten mit einer Glimepirid-Dosis >6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert (Primäre Analyse).

Fazit und Schlussfolgerung für die Nutzenbewertung

Im Dossier zu Canagliflozin, dass von Janssen-Cilag für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorgelegt wurde, wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Canagliflozin + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin in Bezug auf die Vermeidung des Hypoglykämierisikos (auch von schweren Hypoglykämien) aufgezeigt. Das IQWiG hat den Einwand geäußert, dass der zwischen den Behandlungsgruppen beobachtete Unterschied im Auftreten von Hypogly-

Laut Studienprotokoll der Studie DIA3009 lag eine symptomatische, dokumentierte Hypoglykämie bereits vor, wenn die gemessene Plasmaglukosekonzentration einen Wert von 70 mg/dL unterschritt. Somit wurde für die Operationalisierung des Endpunkts ein hinsichtlich der klinischen Relevanz niedrigschwelliger Plasmaglukose-Grenzwert verwendet. Dies gilt trotz des in die Operationalisierung eingeschlossenen Vorliegens typischer Symptome (z.B. Schwindel, Kopfschmerz, Bewusstseinstrübung).

Die in der Studie verwendete Operationalisierung von schwe-

	kämien hauptsächlich auf die ersten Wochen der Studie zurückzuführen sei, wobei an dieser Stelle hervorzuheben ist, dass neuere Untersuchungen belegen, dass ein rapides Absinken des HbA1c (innerhalb der ersten 4 Studienwochen) nicht mit den Auftreten schwerer Hypoglykämien assoziiert ist (Miller et al., 2010). Des Weiteren merkt das IQWIG an, dass aus den Angaben des Dossiers nicht hervorginge, inwieweit Patienten mit der Dosisstufe 5 (8 mg Glimepirid; in Deutschland nicht zugelassene Dosierung) berücksichtigt wurden. Um die genannten Einwände des IQWiG zu klären, stellt Janssen-Cilag im vorliegenden Dokument weitere Analysen zur Verfügung (s.o.). Die Ergebnisse dieser Analysen aus der Studie DIA3009 bestätigen den Standpunkt von Janssen-Cilag, dass Hypoglykämien unter Glimepirid nicht durch eine forcierte Titration verursacht waren und ebenfalls nicht überwiegend zu Beginn der Studie auftraten. Tatsächlich zeigen die Daten über einen Beobachtungszeitraum von 104 Wochen, dass auch im Langzeitverlauf und nach Erreichen der individuell höchsten Dosisstufe erheblich mehr Hypoglykämien unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) mit Glimepirid als unter Canagliflozin 100 mg oder 300 mg auftraten. Dies traf ebenfalls für die Ereignisse „schwere Hypoglykämien“ und „rezidivierende Hypoglykämien“ zu. Unter Canagliflozin (100 mg, 300 mg) blieb das Hypoglykämierisiko hingegen konstant niedrig. Der Zusatznutzen von Canagliflozin + Metformin gegenüber der zVT Glimepirid + Metformin im Hinblick auf	ren Hypoglykämien war nicht geeignet schwere Hypoglykämien und nicht schwere Hypoglykämien mit ausreichender Sicherheit voneinander abzugrenzen. Das Kriterium Fremdhilfe allein, ohne Eingrenzung auf medizinische Fremdhilfe (insbesondere intravenöse Gabe von Glucose oder Glukagon, Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts) stellt nicht hinreichend sicher, dass nicht auch Hypoglykämien erfasst werden, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen einhergehen. Die Studienergebnisse der Studie DIA3009 können daher insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel stark verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann.

	das Hypoglykämierisiko ist mit der Studie DIA3009 nach Auffassung von Janssen-Cilag ausreichend belegt.	
S. 37 Z. 30-36	**8. Therapeutische Relevanz von Gewichtsveränderungen (anhand von Veränderungen in BMI-Einheiten und BMI-Kategorieverbesserungen)** **Anmerkung IQWiG** Das IQWiG vertritt die Auffassung, dass der Endpunkt Gewichtsänderung nicht patientenrelevant sei und verweist auf diesbezügliche Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16). **Stellungnahme Janssen-Cilag** Janssen-Cilag folgt dieser Einschätzung nicht und möchte die Gelegenheit nutzen, **weitere relevante Auswertungen bezüglich des klinisch relevanten Endpunktes Gewichtsveränderung darzustellen** und hier einen besonderen Fokus auf die ≥5% bzw. ≥10% ige Gewichtsreduktion sowie die Veränderung der **Body-Mass-Index-Kategorien (BMI)-Kategorien** und **BMI-Einheiten (kg/m^2)** legen. Die im Dossier vorgelegten Daten zur Gewichtsver-	

	änderung behalten ihre Gültigkeit. **Relevanz der Gewichtsveränderung:** Übergewicht stellt einen relevanten und entscheidenden Risikofaktor für die Pathogenese des Typ-2-Diabetes mellitus, sowie für Sekundärkomplikationen dar. Somit ist eine gewünschte therapeutische Gewichtsreduktion durch vermehrte körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung **Grundlage der Typ-2-Diabetestherapie** (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Eine Gewichtsreduktion wird deshalb für Diabetiker explizit in den Leitlinien empfohlen (BÄK et al., 2013b). Die meisten Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus sind übergewichtig oder fettleibig und haben folglich einen erhöhten BMI (Sluik et al., 2011). In einem gemeinsamen Positionspapier fassen die ADA und die EASD die Bedeutung einer Gewichtsveränderung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wie folgt zusammen: „Eine Gewichtsreduktion, die allein durch Diät oder mit zusätzlichen Medikamenten oder chirurgischen Eingriffen erreicht wird, verbessert die Glykämiekontrolle und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bereits eine Gewichtsreduktion von (5-10%) trägt spürbar zur besseren Glucosekontrolle bei. Dementsprechend ist es empfehlenswert, ein Ziel für eine Gewichtsreduktion aufzustellen oder zumin-	

	dest das Gewicht zu halten." Das Positionspapier weist darauf hin, dass manche anti-hyperglykämische Medikationen zu einer Gewichtszunahme führen (z. B. Sulfonylharnstoffe und Insulin). „Dies kann die Marker für Insulinresistenz und kardiovaskuläres Risiko verschlechtern" (Inzucchi et al., 2012). Das genannte Positionspapier betont die **Wichtigkeit, unnötige Gewichtszunahmen in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus durch optimale Auswahl der Medikation und durch Dosisfindung zu vermeiden** (Inzucchi et al., 2012). Verschiedene Studien betonen nachhaltig die medizinische Relevanz einer intendierten, Gewichtsreduktion bei Typ-2-Diabetes mellitus (Wing et al., 1987; Lean et al., 1990; Williamson et al., 2000; Anderson und Konz, 2001; Unick et al., 2011). In diesen Untersuchungen wurden Hinweise identifiziert, die nahelegen, dass eine Gewichtsreduktion mit einer verbesserten Lebenserwartung assoziiert sein kann. Dies kann vor allem eine kardiovaskulär- und diabetes-bedingte Sterblichkeit betreffen. Eine Gewichtsreduktion führt zu einer signifikanten Verbesserung bei wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (Serum-Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Blutglucose) (Anderson und Konz, 2001). Durch die Gewichtsreduktion wird die Glucose-Stoffwechsellage signifikant verbessert und mikrovaskuläre Komplikationen können vermieden	

	werden (Unick et al., 2011). Anderson et al. haben eine Metaanalyse klinischer Studien durchgeführt, um den Einfluss einer intendierten Gewichtsabnahme bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern näher zu beleuchten. Auch hier bestätigen die Daten, dass eine kalorienreduzierte Diät mit konsekutiver Gewichtsreduktion um 10% des Ausgangsgewichts erheblich zur Absenkung der Nüchtern-Plasmaglukose beitrug und die Werte für kardiovaskuläre Risikofaktoren (Blutdruck, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride) deutlich verbesserte. Die Autoren resümieren aus den Ergebnissen, dass das Gewichtsmanagement bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes ein wesentliches therapeutisches Ziel darstellt (Anderson und Konz, 2001). Untersuchungsergebnisse aus jüngerer Zeit liefern zudem Hinweise, dass vor allem das viszerale Fett von zentraler Bedeutung für das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist: Eine Analyse von Coutinho et al. kombinierte bei 15.547 kardiovaskulär gefährdeten Personen den BMI mit Messparametern der abdominellen Adipositas. Im Beobachtungszeitraum von im Median 4,7 Jahren hatten Männer und Frauen mit Normalgewicht, aber zentraler Adipositas – und damit einer insgesamt hohen Fettgewebsbelastung – die höchste Sterblichkeitsrate (Coutinho et al., 2013). Diese Beobachtung bestätigt den hohen Stellenwert der viszeralen Fettdepots als assoziierten Risikofaktor.	

	Des Weiteren ist wichtig hervorzuheben, dass eine durch das Antidiabetikum induzierte therapeutische Gewichtsreduktion die Patienten motivieren und zu einem verbesserten Gesundheitszustand sowie zur Abnahme der Insulinresistenz beitragen kann. Gewichtszunahmen, die durch Antidiabetika hervorgerufen werden, könnten die Therapieadhärenz negativ beeinflussen und sich auf die Mitarbeit der Patienten auswirken. Nehmen die Patienten trotz einer Diät aufgrund der Medikamenteneinnahme zu, könnte das dazu führen, dass die Patienten ihre Diät aufgrund einer empfundenen Unwirksamkeit abbrechen und wieder in alte Ernährungsmuster zurückfallen. Deshalb wird die Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. **Stellenwert der SGLT-2-Inhibition von Canagliflozin in Bezug auf die Gewichtsreduktion** Während die Behandlung mit Metformin in der Regel einen gewichtsstabilisierenden oder sogar leicht gewichtsreduzierenden Effekt hat und die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren als gewichtsneutral eingestuft wird (DeFronzo, 2009), führt eine Mono- oder Kombinationstherapie mit verschiedenen anderen Antidiabetika häufig zu weiterer Gewichtszunahme (Bennett et al., 2011; Inzucchi et al., 2012). Demgegenüber wurden unter der Behandlung des Typ-2-	

	Diabetes mit dem SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin in klinischen Studien mit der Blutzuckersenkung einhergehende gewichtsreduzierende Begleiteffekte beobachtet (Cefalu et al., 2013; Lavalle-Gonzalez et al., 2013). Diese erwiesen sich unter anderem im direkten Vergleich mit dem „gewichtsneutralen“ DPP-4-Hemmer Sitagliptin als statistisch signifikant wie auch im Nutzendossier zu Canagliflozin durch die Studie DIA3006 gezeigt werden konnte (Studie DIA3006 im Nutzendossier zu Canagliflozin (Lavalle-Gonzalez et al., 2013; Schernthaner et al., 2013)). Untersuchungen zur Veränderung der Körperzusammensetzung (DEXA-Analyse) weisen darauf hin, dass die durchgängig beobachtete Gewichtsabnahme unter Canagliflozin hauptsächliche auf eine Reduktion der Fettmasse zurückzuführen ist, bei jeweils ähnlich ausgeprägter Verringerung der viszeralen und der subkutanen Fettdepots (Cefalu et al., 2013). Diese Ergebnisse lassen sich auch in Studien in der deutschen Zielpopulation wiederfinden: nach 52 und 104 Wochen zeigt sich für Canagliflozin 100mg und 300mg ein statistisch signifikanter Vorteil für die Metformin+ Canagliflozin-Gruppe mit einer Gewichtsreduktion unter Canagliflozin 100mg von durchschnittlich -3,8kg nach 52 Wochen und -3,42kg nach 104 Wochen und unter Canagliflozin 300mg nach 52 Wochen von -4,05kg und nach 104 Wochen -3,66 kg im Vergleich zu Glimepirid+Metformin mit einer Gewichtszunah-	

	me von 1,18kg nach 52 Wochen und 1,3kg nach 104 Wochen. Auch bei der Betrachtung des Patientenanteils, der eine Gewichtsreduktion von ≥5% und ≥10% erreicht, ergibt sich jeweils sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Canagliflozin+Metformin-Gruppe (≥5% Gewichtsreduktion: Canagliflozin 100mg vs. Glimepirid OR=9,94 [5,40; 18,30], p<0,0001; Canagliflozin 300mg vs. Glimepirid OR=11,31 [6,15;20,79], p<0,0001; ≥10% Gewichtsreduktion: Canagliflozin 100mg vs. Glimepirid OR=24,78 [3,32; 184,77], p=0,0017; Canagliflozin 300mg vs. Glimepirid OR=27,79 [3,74; 206,58], p=0,0012, siehe Tabelle 31). Daraus ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Gewichtsveränderung (Gewichtsverlust ≥5% und Gewichtsverlust ≥10%) vs. Glimepirid+Metformin. **Betrachtung des BMI** Im Rahmen der aktuellen S3-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas wird auf den Zusammenhang zwischen BMI und dem Risiko für Folgeerkrankungen hingewiesen. Ein BMI zwischen 18,5 kg/m^2 und 24,9 kg/m^2 entspricht einem Normalgewicht und ist statistisch gesehen nicht einem erhöhten Risiko für Begleiterkran-	

kungen assoziiert. Als Kategorie Übergewicht wird ein BMI von 25 kg/m^2 bis 29,9 kg/m^2 bezeichnet und geht bereits mit einem gering erhöhten Komorbiditätsrisiko einher. Ab einem BMI von 30 kg/m^2 ist ein Patient als adipös einzustufen, wobei die Adipositas in drei Schweregraden auftreten kann mit entsprechend steigendem Risiko für Begleit- bzw. Folgeerkrankungen. Als extreme Adipositas mit einem sehr hohen Begleitrisiko wird ein BMI ab 40 kg/m^2 bezeichnet (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., 2014).

Tabelle 14: Klassifikation der Adipositas bei Erwachsenen gemäß dem BMI (modifiziert nach WHO, 2000)

Kategorie	BMI [kg/m²]	Risiko für Folgeerkrankungen
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Hinsichtlich der Begleit- und Folgeerkrankungen zeigt Abbildung 18 die jeweiligen Erkrankungen mit der entsprechenden Risikoerhöhung verursacht durch die Adipositas.

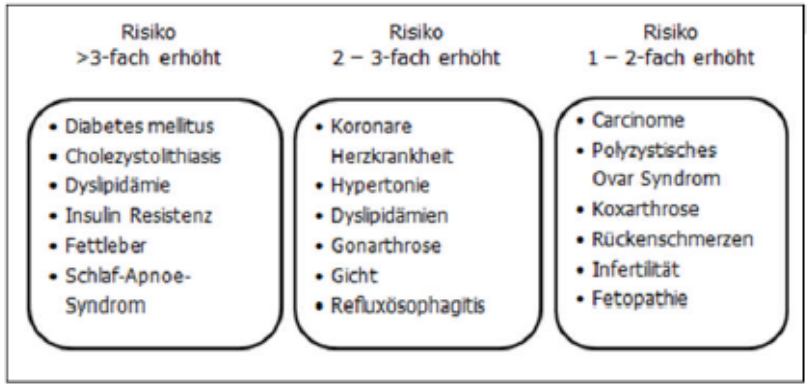


Abbildung 18: Risiko für Morbidität bei Adipositas (WHO, modifiziert)

Therapeutisch physiologische Zielgrößen bei der Behandlung des Diabetes-Typ-2 werden von der AkdÄ unter anderem für den BMI vorgegeben (AkdÄ, 2009). So soll generell ein Wert von <25 kg/m^2 angestrebt werden. Die NVL gibt je nach Ausgangs-BMI eine Gewichtsabnahme unterschiedlichen Ausmaßes vor. Bei einem BMI von 27 bis 35 kg/m^2 ist eine $\geq$5%-ige Gewichtsreduktion und bei einem BMI >35 kg/m^2 eine Gewichtsreduktion von $\geq$10% anzustreben.

BMI-Verlauf unter Canagliflozin im Vergleich zu Glimepirid:

Bei der Betrachtung des BMI aller Patienten aus der Studie DIA3009, Deutsche Zielpopulation, über 2 Jahre ist eine statistisch signifikante Reduktion in beiden Canagliflozin-Armen im Vergleich zu Glimepirid feststellbar (Canagliflozin 100mg vs. Glimepirid: MWD= -1,56 [-1,80; -1,31], p<0,0001; Canagliflozin 300mg vs. Glimepirid MWD= -1.62 [-1.86;-1.37], p<0.0001). Patienten unter Glimepirid hingegen zeigen im Mittel eine Zunahme ihres BMI-Wertes (Abbildung 19, zusammenfassede Statistik vgl. Tabelle 15, Wertetabelle im Anhang).

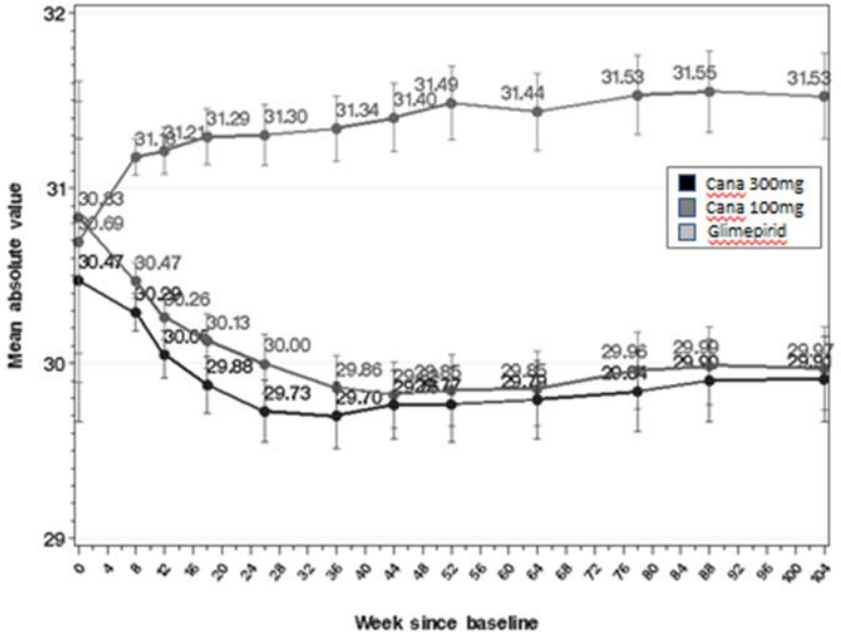


Abbildung 19: BMI-Verlauf über die Zeit der DIA3009 (104 Wochen)

– Deutsche Zielpopulation – Glimepirid zensiert bei 8mg- LOCF; für Werte vgl. Anhang III

Tabelle 15: Unterschiede in BMI-Einheiten, deutsche Zielpopulation DIA3009, Glimepirid zensiert bei 8mg, MMRM und LOCF

BMI : MMRM-analysis

	CANA 100 vs Glim	CANA 300 vs Glim
BMI : Difference (in BMI units) - 52 weeks	-1.78 [-2.04;-1.53] (p<0.0001)	-1.89 [-2.14;-1.63] (p<0.0001)
BMI : Difference (in BMI units) - 104 weeks	-1.67 [-1.99;-1.35] (p<0.0001)	-1.77 [-2.10;-1.44] (p<0.0001)

BMI : LOCF-analysis

	CANA 100 vs Glim	CANA 300 vs Glim
BMI : Difference (in BMI units) - 52 weeks	-1.63 [-1.84;-1.42] (p<0.0001)	-1.72 [-1.94;-1.51] (p<0.0001)
BMI : Difference (in BMI units) - 104 weeks	-1.56 [-1.80;-1.31] (p<0.0001)	-1.62 [-1.86;-1.37] (p<0.0001)

Tabelle 16 stellt die Veränderung differenziert nach BMI-Klassen dar. Bei der genaueren Betrachtung der einzelnen BMI- Kategorien fällt auf, dass in der Gruppe der Normalgewichtigen (BMI 18,5-<25 kg/m^2) über 90% der Patienten ihr Gewicht in der Kategorie halten können. Im Glimepirid-Arm hingegen nehmen ca. 25% der Patienten zu und gelten somit als übergewichtig. In der Gruppe der Übergewichtigen (25-<30 kg/m^2) schaffen unter Canagliflozin jeweils ca. 20% eine Gewichtsreduktion hin zur Normalgewichtigkeit und maximal 4% nehmen zu. Die übrigen Patienten bleiben zwar stabil in ihrer Kategorie, erfahren aber zu großen Teilen dennoch eine gewisse Gewichtsreduktion von mehreren BMI-Einheiten (siehe Abbildung 19). Unter Glimepirid zeigt sich dagegen ein deutlich gegenteiliger Effekt: 23% der Patienten, die in dieser Studie noch zu Be-

	ginn im Normalgewichtigen Bereich liegen, nehmen unter Glimepirid an Gewicht zu, so dass sie in die BMI-Kategorie der „Übergewichtigen“ eingruppiert werden. Nur 1% der Patienten schaffen nach 2 Jahren eine Gewichtsreduktion unter Glimepirid vom übergewichtigen Bereich in die BMI-Kategorie der Normalgewichtigen. In der Kategorie Adipositas Grad I (30-<35 kg/m^2) kann unter einer Canagliflozintherapie ca. 1/3 der Patienten sein Risiko um eine Kategoriestufe verringern. Lediglich 1% der Patienten dieser Gruppe nimmt zu und liegt damit in einer höheren BMI-Kategorie. Anders unter Glimepirid: hier schaffen lediglich 10% der Patienten eine Reduktion ihrer BMI-Kategorie, wohingegen 10% deutlich zunehmen und eine BMI-Kategorie aufsteigen. Noch deutlicher ist der Effekt von Canagliflozin 300mg in der Gruppe der Patienten mit extremer Adipositas (BMI >40 kg/m^2): hier erreichen ca. 40% der Patienten mindestens einen Kategoriesprung nach unten und 6% zwei Stufen. Im Vergleichsarm Glimepirid sind es lediglich 15%, die sich eine Stufe verbessern (Tabelle 16 und Abbildung 20). Tabelle 16: Einfluss der Therapie auf die BMI-Kategorie in relativen und absoluten Werten (DIA3009, nach 104 Wochen – deutsche Zielpopulation, primäre Analyse)	

	BMI at baseline	>=2 lower categories	1 lower category	Same BMI-category	1 higher category	2+ higher categories
CANA 100	18.5-<25	0%	0%	94%	6%	0%
	25-<30	0%	18%	80%	1%	0%
	30-<35	0%	31%	67%	2%	0%
	35-<40	4%	24%	70%	2%	0%
	40+	7%	27%	67%	0%	0%
CANA 300	18.5-<25	0%	0%	100%	0%	0%
	25-<30	0%	22%	74%	3%	0%
	30-<35	0%	31%	68%	1%	0%
	35-<40	0%	47%	51%	2%	0%
	40+	6%	33%	61%	0%	0%
GLIMEPIRIDE	18.5-<25	0%	0%	77%	23%	0%
	25-<30	0%	1%	84%	15%	0%
	30-<35	0%	10%	78%	10%	1%
	35-<40	0%	11%	79%	11%	0%
	40+	0%	15%	85%	0%	0%

	BMI at baseline	>=2 lower categories	1 lower category	Same BMI-category	1 higher category	2+ higher categories
CANA 100	18.5-<25	0	0	29	2	0
	25-<30	0	16	70	1	0
	30-<35	0	30	64	2	0
	35-<40	2	13	38	1	0
	40+	1	4	10	0	0
CANA 300	18.5-<25	0	0	36	0	0
	25-<30	0	21	70	3	0
	30-<35	0	26	58	1	0
	35-<40	0	20	22	1	0
	40+	1	6	11	0	0
GLIMEPIRIDE	18.5-<25	0	0	34	10	0
	25-<30	0	1	74	13	0
	30-<35	0	8	61	8	1
	35-<40	0	5	37	5	0
	40+	0	4	22	0	0

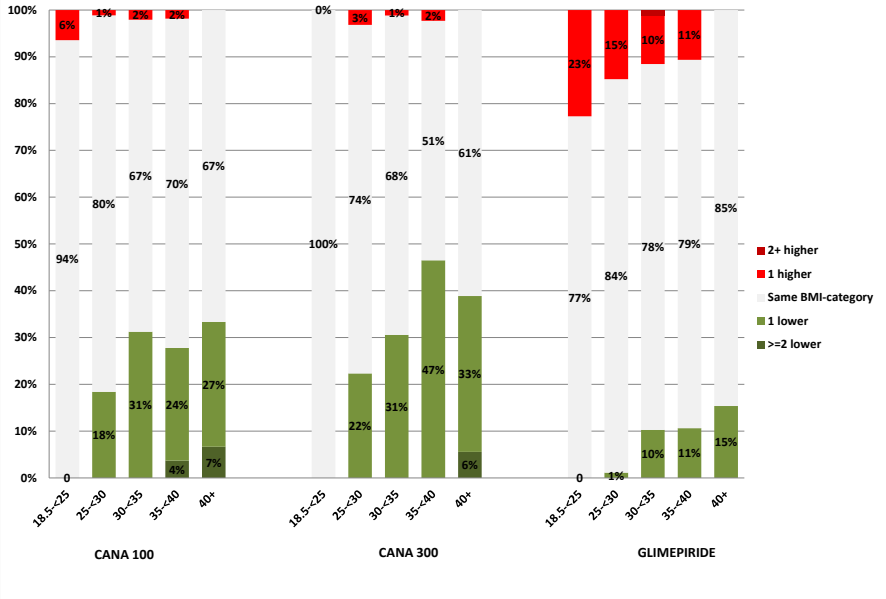


Abbildung 20: Einfluss der Therapie auf die BMI-Veränderung dargestellt in Veränderung der BMI-Kategorien (DIA 3009, 104 Wochen, deutsche Zielpopulation, 8 mg zensiert).

Zusätzlich zu den Kategoriesprüngen ist auch die Änderung der BMI-Einheiten (kg/m^2) für die Beurteilung des Gewichtsverlaufs und der klinischen Bedeutung hilfreich, denn auch wenn kein Kategoriestufenwechsel stattgefunden hat, kann es zu einer bedeutsamen Gewichtsreduktion gekommen sein. Abbildung 21 macht deutlich, dass sowohl im Bereich des Übergewichtes als auch der Adipositas jeweils über 60% der Patienten über mindestens eine BMI-Einheit an Gewicht verlieren, häufig auch mehrere Einheiten. Besonders im

Bereich der extremen Adipositas (>40kg/m$^{2)}$ weist unter Canagliflozin 300mg ein Patientenanteil von 20% eine Reduktion von 5 kg/m^2 auf.

Das Bild im Vergleichsarm Glimepirid ist gegenteilig: hier erfahren bis zu 50% der Patienten eine weitere Gewichtszunahme von 1 bis 3 BMI-Einheiten bei den extrem adipösen Patienten (Abbildung 21).

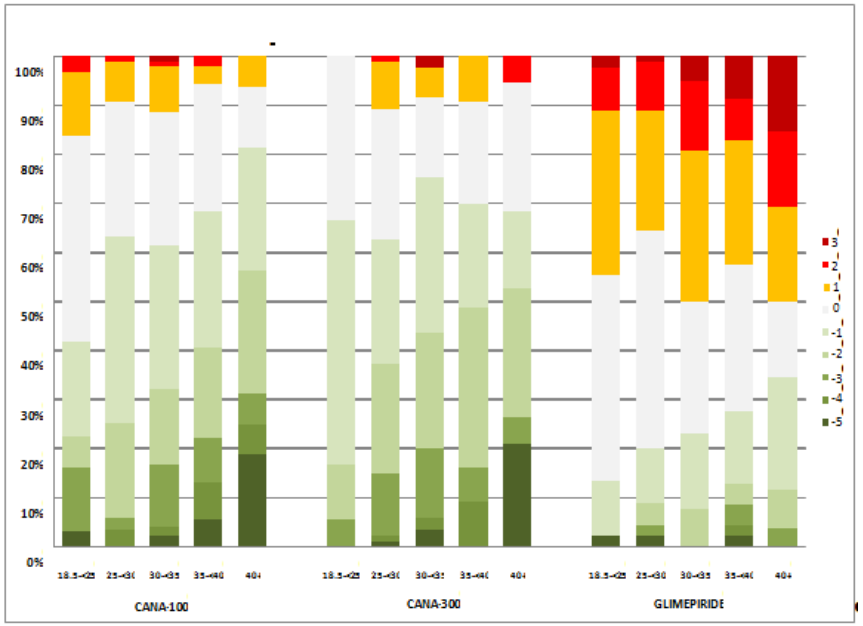


Abbildung 21: Veränderung der BMI-Einheiten zur Baseline, in Bezug auf die Therapie und dem Ausgangs-BMI (Deutsche Zielpopulation, DIA3009 nach 104 Wochen)

Zusammenfassend zeigt Tabelle 17 die durchschnittliche BMI-

Veränderung in den jeweiligen Kategorien. Deutlich wird, **je höher der Ausgangs-BMI umso größer die Gewichtsreduktion unter Canagliflozin**, während es im Glimepirid-Arm in allen Kategorien durchschnittlich zu einer Zunahme kommt. Besonders ausgeprägt zeigt sich dieser Effekt in der extrem adipösen Gruppe, für die eine Gewichtsreduktion von besonderer klinischer Relevanz ist, um das Langzeitrisiko an kardiovaskulären Spätfolgen zu reduzieren.

Tabelle 17: Durchschnittliche Gewichtsveränderung (Mean change in kg) in Bezug zur Baseline, in Bezug zum Behandlungsarm und der BMI-Kategorie zur Baseline (DIA3009, 104 Wochen, deutsche Zielpopulation, 8 mg zensiert)

	CANA 100		CANA 300		GLIMEPIRIDE	
	N	Mean change	N	Mean change	N	Mean change
18.5-<25	31	-1.98	36	-2.06	44	1.37
25-<30	87	-2.58	94	-3.02	88	0.63
30-<35	96	-3.02	85	-3.58	78	1.36
35-<40	54	-4.78	43	-3.96	47	0.75
40+	15	-7.05	18	-5.81	26	1.84
ALL	283	-3.32	276	-3.39	283	1.08

Canagliflozin ist somit im Bereich der Gewichts- und BMI-Reduktion und Reduktion der BMI-Kategorie einer Therapie mit Glimepirid deutlich überlegen.

Zudem zeigt sich entsprechend den **Anforderungen der NVL bzgl. der BMI abhängigen Gewichtsreduktion**, dass unter Canagliflozin 100 mg bei einem BMI 27-35 kg/m^2 34% der Patienten, unter Canagliflozin 300 mg sogar 41% der Patienten und unter Glimepirid lediglich 8% der Patienten eine 5%ige Gewichtsreduktion erreichen.

In der BMI-Kategorie >35 kg/m^2, bei der laut NVL eine 10% Gewichtsreduktion wünschenswert ist, erreichen unter Canagliflozin 100 mg 13%, unter Canagliflozin 300 mg 11% und unter Glimepirid lediglich 1% ihr Gewichtsziel nach 104 Wochen (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Patientenverteilung in Bezug auf den BMI zur Baseline und der Behandlung mit mindestens 5% bzw. 10% Gewichtsverlust im Vergleich zum Baselinegewicht (DIA3009 – nach 104 Wochen)

		N	N WL >= 5pct	N WL >= 10pct
CANA 100	**BMI <27**	62	26%	8%
	BMI 27-35	152	34%	7%
	BMI >35	70	37%	13%
	ALL	284	33%	8%
CANA 300	**BMI <27**	68	26%	10%
	BMI 27-35	147	41%	8%
	BMI >35	62	34%	11%
	ALL	277	36%	9%
GLIMEPIRIDE	**BMI <27**	71	4%	4%
	BMI 27-35	142	8%	1%
	BMI >35	73	10%	1%
	ALL	286	7%	2%

Betrachtung der Subpopulation Alter <55 Jahre und BMI ≥30 kg/m^2

Die Patientengruppe **„Alter <55 Jahre und BMI ≥30“ stellt** in der Versorgung des Typ-2-Diabetes mellitus eine Gruppe mit besonderer Versorgungsrelevanz dar. Diese Patienten haben aufgrund eines frühen Erkrankungsbeginns und der prognostizierbaren langen Diabetesdauer ein hohes Risiko für Folgeerkrankungen. Darüber

hinaus wird das Risiko für Sekundärkomplikationen durch das Übergewicht und dem hiermit einhergehenden metabolischem Syndrom deutlich erhöht.

Für die Patientengruppe „Alter <55 Jahre und BMI ≥30“ kann gezeigt werden, dass besonders jüngere übergewichtige Patienten von einer Behandlung mit Canagliflozin profitieren. In dieser Behandlungsgruppe wird unter Canagliflozin 100 mg bei den unter 55 Jährigen ab einem BMI 30 kg/m^2 eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von 4,6kg und unter Canagliflozin 300 mg von 3,98 kg erreicht, während die Patienten unter Glimepirid 2,18 kg zunehmen (Tabelle 19).

Tabelle 19: Ergebnisse für Gewichtsveränderungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter und BMI (Alter <55 und BMI ≥30 vs. Glimepirid)

Studie	End-punkt	Stratum	N	Baseline MW (SE)	Endwert MW (SE)	Verände-rung adj. MW[1] (SE)	N	Baseline MW (SE)	Endwert MW (SE)	Verände-rung adj. MW[1] (SE)	Gruppenunterschied	
											MWD (SE) [95%-KI] p-Wert	Interaktion p-Wert°
			Metformin + Canagliflozin 100 mg				Metformin + Glimepirid					
DIA3009 104Wo	Gewicht	Alter<55 und BMI≥30	78	99,47 (2,31)	95,07 (2,33)	-4,6 (0,85)	65	102,83 (2,39)	105,37 (2,51)	2,18 (1,2)	-6,77 (1,46) [-9,63;-3,91] <0,0001	0,0878
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				Metformin + Glimepirid					
DIA3009 104Wo	Gewicht	Alter<55 und BMI≥30	66	99,42 (2,44)	95,55 (2,47)	-3,98 (0,94)	65	102,83 (2,39)	105,37 (2,51)	2,18 (1,2)	-6,16 (1,51) [-9,12;-3,20] <0,0001	0,3449

Auch bei der Betrachtung hinsichtlich der **BMI-Kategoriesprünge und der Veränderung der BMI-Einheiten kann bei diesen jüngeren Patienten** der positive Effekt von Canagliflozin bestätigt werden. Unter Canagliflozin 100 mg können 26% der Patienten in der

	BMI-Kategorie adipös (35-<40 kg/m^2) einen BMI-Kategoriesprung nach unten erreichen. 3% der Patienten senken ihr Risiko an Folgeerkrankungen zu leiden von „hoch“ auf „gering erhöht“, indem sie von Adipositas Grad II auf das BMI Niveau eines Übergewichtigen wechseln. Auch unter Canagliflozin 300 mg zeigt sich dieser sehr positive Effekt einer Gewichtsreduktion bei den adipösen jüngeren Patienten. 31% erreichen nach 104 Wochen Behandlung mit Canagliflozin 300mg ausgehend von Adipositas Grad I die Kategorie Übergewicht. 45% der Patienten konnten im Adipositas Grad Grad II (35-<40 kg/m^2) eine Kategorie reduzieren und im sehr adipösen BMI-Bereich von >40 kg/m^2 konnten sich sogar 33% der Patienten um mindestens eine BMI-Kategorie verbessern; 11% erreichten hierbei sogar eine Reduktion um zwei Kategorien und konnten damit das Risiko von Folgeerkrankungen von „sehr hoch“ auf „erhöht“ verringern (Abbildung 22) Auch in Abbildung 23 spiegelt sich dieser positive Gewichtsverlust bei der Subgruppe der jüngeren (Alter <55 Jahre) und adipösen (BMI>30) Patienten wieder. Unter Canagliflozin 100mg zeigt sich, je höher der Ausgangs-BMI war, desto mehr BMI-Einheiten verliert der Patient. In der Kategorie >40kg/m^2 konnten sogar 10% der Patienten 5 BMI-Einheiten innerhalb der 104 Wochen verringern. 80% der Patienten in dieser Kategorie verloren insgesamt an BMI-Einheiten, unabhängig von der Anzahl. Unter Canagliflozin 300mg	

war diese BMI Reduktion bei den adipösen des Grads III noch stärker ausgeprägt. Hier konnten 30% der Patienten 5 BMI Units verringern (Abbildung 23).

Betrachtet man dagegen den Effekt von Glimepirid bei diesen jüngeren adipösen Patienten, zeigt sich besonders bei den Patienten im BMI Bereich 30-34,9 kg/m^2 eine deutliche Gewichtszunahme von bis zu 3 kg/m^2 (ca. 57%), die sich bei 26% der Patienten in ein bis zwei BMI-Kategorie-Sprüngen auswirkt. Auch in den Kategorien Adipositas Grad II und III lassen sich in dieser Patientengruppe deutliche BMI-Kategorie Sprünge nach oben feststellen (Abbildung 22 und Abbildung 23).

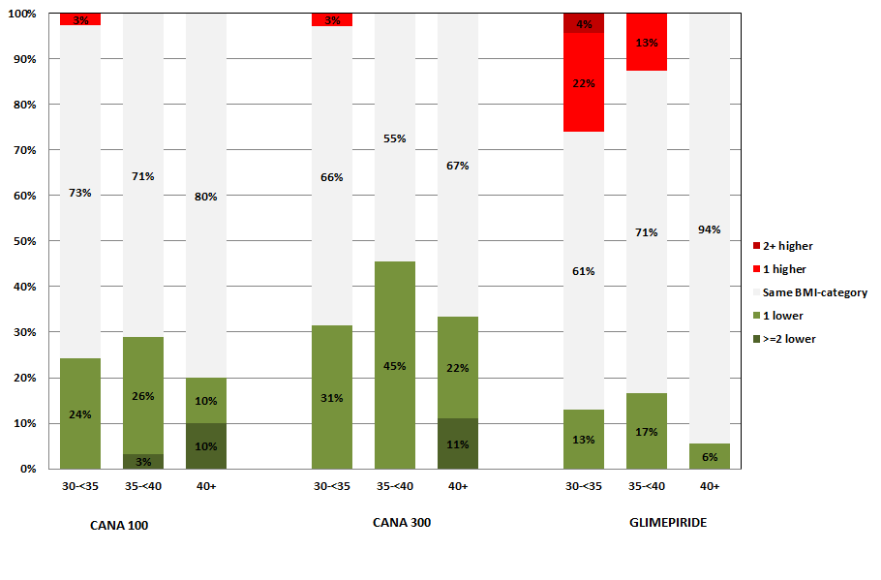


Abbildung 22: Veränderung der BMI-Kategorien in Abhängigkeit zur

Therapie (Deutsche Zielpopulation, DIA3009, 104 Wochen und Betrachtung der Subgruppe Alter <55 Jahre und BMI ≥30kg/m^2)

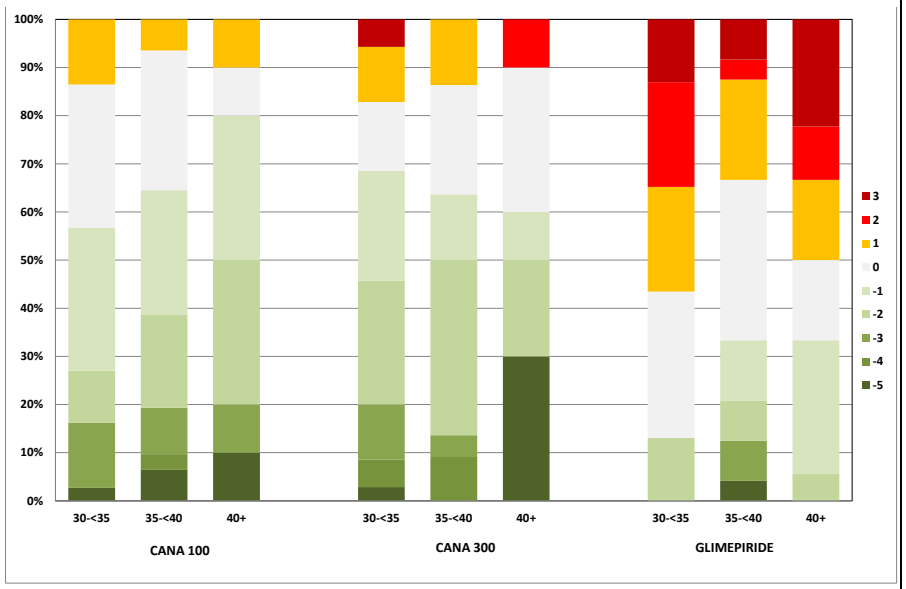


Abbildung 23: Veränderung der BMI-Einheiten zur Baseline abhängig von der Therapie und dem Baseline BMI (Deutsche Zielpopulation und Betrachtung der Subgruppe Alter <55 Jahre und BMI ≥30kg/m^2)

Diese Ergebnisse sind insbesondere dadurch zu erklären, dass Canagliflozin eine bessere Wirksamkeit bei Patienten mit normaler bzw. nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion besitzt (eGFR ≥60 ml/min/1,73m^2). Da die Prävalenz für moderate bis schwere Nierenerkrankungen mit dem Alter steigt, weisen vornehmlich jüngere Patienten eine gute Nierenfunktion auf. Darüber hinaus ist der

	durch Canagliflozin induzierte Gewichtsverlust besonders bei übergewichtigen Patienten therapeutisch relevant. Übergewichtige Patienten neigen eher zu einer ausgeprägten Insulinresistenz als normalgewichtige, woraus sich eine bessere Wirksamkeit von insulinunabhängigen Wirkmechanismen, wie Canagliflozin, im Gegensatz zu Therapien auf Basis insulinabhängiger Wirkmechanismen (z.B. Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren) herleiten lässt. Dementsprechend zeigt sich eine signifikant bessere Blutzuckersenkung und Gewichtsreduktion für diese Patientengruppe. **Fazit und Schlussfolgerung für die Nutzenbewertung** Durch die bestehenden und ergänzenden Auswertungen der durch Canagliflozin ausgelösten Gewichts- und BMI-Veränderungen konnte erneut belegt werden, dass Canagliflozin im Bereich der Reduktion des Gewichts-, der BMI-Kategorien sowie der ≥5 und ≥10%igen Gewichtsabnahme (allgemein und in Abhängigkeit vom Ausgangs-BMI laut NVL) einer Therapie mit Glimepirid deutlich überlegen ist. **Die vorliegenden Gewichts- und BMI-Daten belegen die therapeutische Relevanz für den Endpunkt Gewichtsreduktion. Sie sind daher als relevant für die Zusatznutzenbewertung anzuerkennen.** Aufgrund der gezeigten Effekte, insbesondere der Senkung der BMI-Kategorien, die möglicherweise zu einer Reduktion des Risikos für Begleiterkrankungen führt, und der	In Placebo-kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Canagliflozin hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes gezeigt werden. Die Größe dieses Effektes ist jedoch insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen deutlich verringert. Für diese Patientengruppen bestehen gemäß EPAR „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ . Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine Gewichtsreduktion und eine Reduktion des Blutdrucks beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

	gemäß NVL gewünschten BMI abhängigen ≥5% bzw. ≥10% igen Gewichtsreduktion ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
S. 37, Z 36-37	**9. Medizinische Relevanz einer Blutdrucksenkung** **Anmerkung vom IQWiG** Das IQWiG erkennt den Endpunkt Blutdrucksenkung als nicht patientenrelevant an bzw. verweist darauf, dass Janssen-Cilag für die vorliegende Bewertung keine neuen relevanten Argumente zur Berücksichtigung nennt. **Stellungnahme Janssen-Cilag** Janssen-Cilag folgt dieser Einschätzung nicht und betont nachfolgend die klinische /prognostische Relevanz einer Blutdrucksenkung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Typ-2-Diabetes mellitus ist häufig mit hohem Blutdruck (arterieller Hypertonie) assoziiert (Basile, 2013; Wilke et al., 2013). Bei 60-80% der Typ-2-Diabetes mellitus Patienten in Deutschland treten beide Erkrankungen gemeinsam auf (Standl et al., 2000; Wittchen et al.,	

	2007; Bramlage et al., 2010) . Für die Reduktion mikro- und makrovaskulärer Endpunkte ist die Blutdrucksenkung von zentraler Bedeutung. Eine Reihe von prospektiv randomisierten Studien zeigt diese Bedeutung. Bereits 1998 wurde sowohl in der UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a; Vijan und Hayward, 2003) als auch im HOT Trial (Hansson et al., 1998) gezeigt, dass bereits geringe Blutdruck-Senkungen erhebliche Auswirkungen auf die makro-bzw. mikrovaskuläre Prognose haben können. In UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a), welcher die Auswirkungen einer intensivierte Blutdruckkontrolle (<150/85 mmHg) im Vergleich zur Standardkontrolle (<180/105 mmHg) untersuchte, betrug der Blutdruckunterschied 10/5 mmHg (systolisch/diastolisch) zwischen Standard-Therapiegruppe und intensivierter Therapiegruppe. Dieser Unterschied führte zu einer absoluten Risikoreduktion des Endpunkts Diabetes-bezogener Tod von 6,1%. Auch die Inzidenz des Endpunkts Herzinsuffizienz (Vijan und Hayward, 2003) wurde signifikant reduziert: das Risiko sank von 8,1 auf 3,6 Fälle/1000 Patienten-Jahre (p=0.0043). Im HOT Trial wurden die Diabetes Patienten antihypertensiv auf unterschiedliche diastolische Blutdruckzielwerte (≤90 mmHg, ≤85 mmHg, ≤80 mmHg) hin behandelt. Ein Blutdruck-Unterschied von 4/4,1 mmHg (systolisch/diastolisch) reduzierte die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignise von 24,4 auf 11,9 Ereignis-	

	se/1000 Patienten-Jahre (p<0.005). Neuere Daten der ADVANCE Studie (Patel, 2007) belegen ebenfalls, dass ein Blutdruck-Unterschied von nur 5,6/2,2 mmHg (systolisch/diastolisch) zu einer Verminderung mikro- und makrovaskulärer Endpunkte führt. So wurde die kardiovaskuläre Sterblichkeit von 8,5% auf 7,3% (p=0.03) gesenkt. Auch eine Meta-Analyse (Turnbull, 2008) von 31 Blutdruckstudien bestätigt diesen Zusammenhang: das kardiovaskuläre Risiko wird altersabhängig um 9,1% – 11,9% pro 5 mmHg Senkung des systolischen Blutdruck vermindert.	
	Fazit und Schlussfolgerung für die Nutzenbewertung Diese Daten zeigen, dass bereits geringe Blutdruck-Differenzen eine erhebliche prognostische Bedeutung haben **können**. In diesem Kontext muss die Blutdrucksenkung unter Canagliflozin als prognostisch relevant gesehen werden. Eine gepoolte Analyse von 6 randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien (Weir et al., 2013) mit 4.158 Typ-2-Diabetikern zeigt, dass Canagliflozin im Vergleich zu Placebo den systolischen und diastolischen Blutdruck um durchschnittlich 4,5 und 1,9 mmHg (300-mg-Dosis) bzw. um 3,3 und 1,5 mmHg (100-mg-Dosis) reduzierte. Eine Größenordnung, die den oben genannten Studien und Meta-Analyse entspricht. Die moderate Senkung des Blutdrucks durch Canagliflozin **könnte** da-	Langzeitdaten für Canagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, zum Risiko für maligne Tumore und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

	her ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden bei Typ-2-Diabetikern sein.	
	10. Harnwegsinfektionen und Genitalmykosen sind im Schweregrad leicht bis moderat, gut behandelbar, nicht rezidivierend und führen nicht zu Unterschieden in Therapieabbrüchen In den klinischen Phase-III-Studien war die Rate der Harnwegsinfekte und Genitalmykosen unter der Behandlung mit Canagliflozin im Vergleich zu den Kontrollgruppen erhöht. Da es sich hier um zwei Arten von Nebenwirkungsarten von besonderem Interesse bei SGLT-2-Inhibitoren handelt, werden diese im Folgenden ausführlich dargestellt, auch wenn im Falle von Canagliflozin der Unterschied zwischen Canagliflozin und Glimepirid bei **Harnwegsinfektionen nicht statistisch signifkant war.** Um ein möglichst umfassendes und klares Bild von Harnweginfektionen und Genitalmykosen zu geben, werden im Folgenden nicht nur die Ergebnisse in der deutschen Zielpopulation der DIA3009 dargestellt, sondern ebenso die Ergebnisse in der Gesamtpopulati-	

	on der DIA3009 und verschiedene gepoolte Datensets (gepoolte Analyse von 8 Phase-III-Studien, gepoolte Analyse von placebo-kontrollierten Studien). Im Falle der Genitalinfektionen ist dabei immer von Genitalmykosen die Rede, da es sich bei allen Genitalinfektionen immer um Genitalmykosen handelte (im Dossier wurde die Bezeichnung Genitalinfektionen verwendet). Es zeigt sich: **Harnwegsinfektionen** traten in der deutschen Zielpopulation im Anwendungsgebiet „Canagliflozin in Kombination mit Metformin“ bei einer Behandlung mit 100 mg Canagliflozin bei 21 Patienten (N=284) und mit 300 mg Canagliflozin bei 20 Patienten (N=277). Im Gegensatz dazu trat bei einer Behandlung mit Glimepirid bei 13 Patienten (N=286) eine Harnwegsinfektion auf. Der Unterschied war in der deutschen Zielpopulation nicht statistisch signifkant. Genitale Pilzinfektionen in Form von **Genitalmykosen** traten vor allem bei Frauen auf. So hatten 26 (100 mg; N=134) bzw. 37 (300 mg; N=148) der Patientinnen unter Canagliflozin und 3 Patientinnen (N=135) unter Glimepirid eine Genitalmykose. Bei den Männern traten lediglich 10 (100 mg; N=150) bzw. 4 (300 mg; N=129) Genitalmykosen auf. In der Regel waren die Ereignisse leicht bis moderat ausgeprägt und sprachen auf eine Standardtherapie an oder waren nicht behandlungsbedürftig. Sowohl die Harnwegsinfektionen als auch die Genitalmykosen waren selten rezidiv. Es kam	

	zu keiner erhöhten Zahl an Abbrüchen wegen Genitalmykosen oder Harnwegsinfektionen. In keinem Fall wurde in der deutschen Zielpopulation der DIA3009 ein solches Ereignis als SAE eingestuft. Im Folgenden werden Ergebnisse zu Harnwegsinfekten und Genitalmykosen aus verschiedenen Datasets des Phase-III-Studienprogramms im Detail vorgestellt: **1) Harnwegsinfekte unter Canagliflozin** Zunächst werden die Ergebnisse der Harnwegsinfekte unter Canagliflozin in Kombination mit Metformin für die deutsche Zielpopulation und der Studienpopulation der Studie DIA3009 dargestellt. Anschließend soll anhand der gepoolten Analyse von acht Phase-III-Studien und der gepoolten Analyse von vier Placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden, dass die Anzahl der Harnwegsinfektionen unter Canagliflozin leicht erhöht, jedoch generell gering und der Schweregrad mild bis moderat ist. Die Infektionen konnten mit den gängigen Behandlungsmethoden leicht therapiert werden und rezidivierten in der Regel nicht. **a) Harnwegsinfekte in der Phase-III-Studie DIA3009** In der Studie DIA3009 wurden die beiden Canagliflozin-Dosierungen 100 und 300 mg vs. Glimepirid bzw. Sitagliptin als	

	Add-on zu Metformin untersucht. i) <u>Deutsche Zielpopulation</u> Die Phase-III-Studie DIA3009 hat die beiden Canagliflozin-Dosierungen 100 und 300 mg vs. Glimepirid jeweils in Kombination mit Metformin untersucht. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die 104-Wochen-Daten der Deutschen Zielpopulation mit 284 Patienten unter Canagliflozin 100 mg, 277 Patienten unter Canagliflozin 300 mg und 286 Patienten unter Glimepirid. *Häufigkeit:* Die 104-Wochen-Daten der verblindeten Phase der Studie DIA3009 (deutsche Zielpopulation) bestätigen eine höhere Inzidenz an Harnwegsinfekten in den Canagliflozin-Gruppen: insgesamt waren 21/284 (7,4%, Canagliflozin 100 mg), 20/277 (7,2%, Canagliflozin 300 mg) und 13/286 (4,5%, Glimepirid) Patienten von mindestens einem Harnwegsinfekt betroffen. Wie auch bei den placebokontrollierten Studien zeigte sich der Effekt **unabhängig von der Canagliflozin-Dosierung**. In der Regel **blieb der Harnwegsinfekt ein Einzelereignis**. Nur jeweils 3 Patienten unter Canagliflozin 100 mg (1,1%) und 300 mg (1,1%) entwickelten während der 104-wöchigen Beobachtungsdauer mehr als ein Harnwegsinfekt (Glimepirid-	

Gruppe: 1 Patient [0,3%]).

Tabelle 20: Häufigkeit von Harnwegsinfekten (symptomatisch und nicht-symptomatisch) in der Studie DIA3009 (104 Wochen, deutsche Zielpopulation)

Anzahl der Harnwegs-infektionen	**Canagliflozin 100 mg (N=284)**	**Canagliflozin 300 mg (N=277)**	**Glimepiride (N=286)**
Gesamt N	21	20	13
1	18 (6.3%)	17 (6.1%)	12 (4.2%)
2	2 (0.7%)	3 (1.1%)	1 (0.3%)
≥ 4	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Symptome/Schwere/Dauer:

Bei rund der Hälfte der Patienten ging der Harnwegsinfekt mit Symptomen einher (Canagliflozin 100 mg: 13 (4,6%) von 21 Patienten, Canagliflozin 300 mg: 11 (4,0%) von 20 Patienten, Glimepirid: 5 (1,7%) von 13 Patienten). Symptome des oberen Harntraktes wie Flankenschmerzen und/oder Druckschmerzhaftigkeit im costovertebralen Winkel, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit oder Erbrechen wa-

ren in allen drei Behandlungsgruppen allerdings selten.

Tabelle 21: Symptome des oberen Harntraktes bei Harnwegsinfekten in der Studie DIA3009 (104 Wochen, deutsche Zielpopulation)

	DIA3009 , 104 Wochen, deutsche Zielpopulation		
	Canagliflozin 100 mg (N=284)	**Canagliflozin 300 mg (N=277)**	**Glimepiride (N=286)**
Patienten mit mind. einer Harnwegsinfektion mit Symptomen des oberen Harntraktes wie Flankenschmerzen und/oder Druckschmerzhaftigkeit	2 (0.7%), 2	2 (0.7%), 2	1 (0.3%), 1
Patienten mit mind. einer Harnwegsinfektion mit Fieber >38.5 C	0 (0.0%), 0	3 (1.1%), 3	0 (0.0%), 0
Patienten mit mind. einer Harnwegsinfektion mit Schüttelfrost oder Krämpfen	1 (0.4%), 1	1 (0.4%), 1	1 (0.3%), 1

Patienten mit mind. einer Harnwegsinfektion mit Übelkeit oder Erbrechen	3 (1.1%), 3	2 (0.7%), 2	0 (0.0%), 0

Fast alle Harnwegsinfekte verliefen **leicht (=leicht tolerierbare Symptome, minimale Unannehmlichkeiten, keine Beeinflussung von Tagesaktivitäten)* bis moderat (=Unannehmlichkeit, die Tagesaktivität beeinflusst)***, bis auf 1 Patientenfall (0,4%) unter Canagliflozin 100 mg, bei dem der Studienarzt die Ausprägung des UE als schwer* einstufte. Der Harnwegsinfekt führte bei 2 Patienten unter Canagliflozin 100 mg (0,7%) und bei 1 Patient unter Canagliflozin 300 mg (0,4%) zu einem Studienabbruch (Glimepirid: 0,0%). **Ein Harnwegsinfekt als schweres unerwünschtes Ereignis (SUE) trat in keiner der drei Behandlungsgruppen auf.** Bei 15 Patienten (5,3%, Canagliflozin 100 mg), 13 Patienten (4.7%, Canagliflozin 300 mg) und 5 Patienten (1.7%, Glimepirid) war der Harnwegsinfekt durch Laboruntersuchungen bestätigt. Symptomatische und durch Laboruntersuchungen bestätigte Harnwegsinfekte fanden sich bei 8 Patienten (2,8%) unter Canagliflozin 100 mg, bei 6 Patienten (2,2%) unter Canagliflozin 300 mg und bei keinem Patienten unter Glimepirid.

Das unerwünschte Ereignis (UE) „symptomatischer Harnwegsinfekt“ dauerte im Median 13 Tage unter Canagliflozin 100 mg, 9,5 Tage unter Canagliflozin 300 mg und ebenfalls 9,5 Tage unter

Glimepirid an. Harnwegsinfekte traten unter Canagliflozin vor allem während der ersten 6-8 Behandlungsmonate auf. Danach stabilisierte sich die Inzidenz und glich sich der Häufigkeit von Harnwegsinfekten in der Glimepirid-Gruppe weitgehend an.

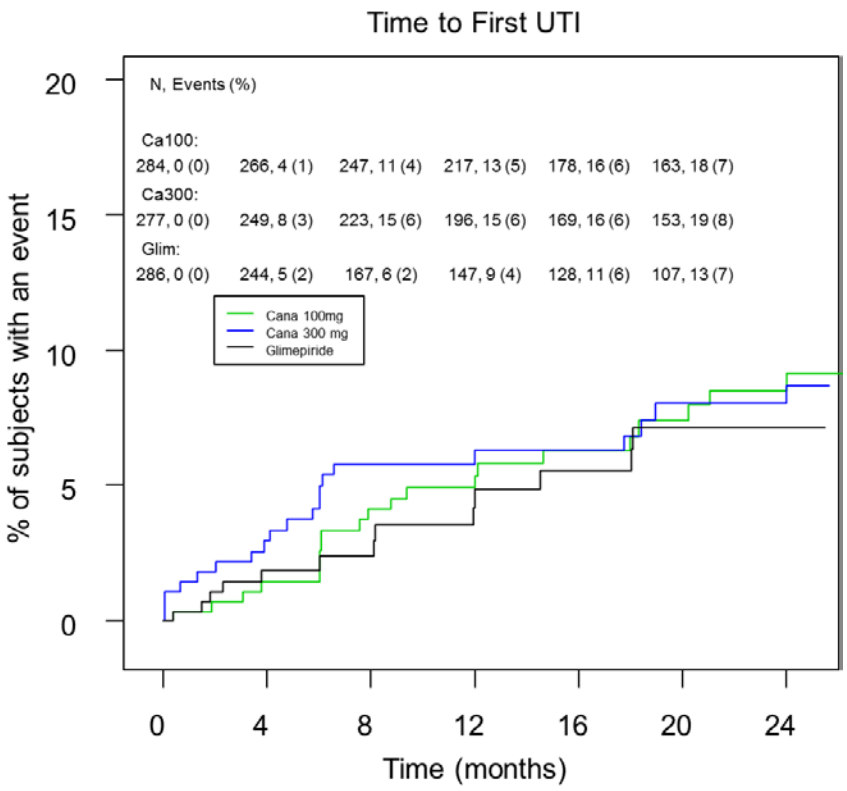


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten Harnwegsinfekt in der Studie DIA3009 (104 Wochen, deutsche Zielpopulation)

	ii) <u>Studienpopulation</u> *Häufigkeit:* Die 104-Wochen-Daten der verblindeten Phase der Studie DIA3009 (Safety Analysis Set) bestätigen eine höhere Inzidenz an Harnwegsinfekten in den Canagliflozin-Gruppen. In der Mehrzahl der Fälle waren Frauen betroffen. Wie auch bei der placebokontrollierten Studie zeigte sich der Effekt unabhängig von der Canagliflozin-Dosierung. *Symptome/Schwere/Dauer:* Bei rund 58% der Patienten (N=54/93) mit einem Harnwegsinfekt unter der Therapie mit Canagliflozin wurde das UE als symptomatisch beschrieben. In zirka 37% der Fälle (N=34/93) bestätigen Laboruntersuchungen den Harnwegsinfekt. Das UE „Harnwegsinfekt“ dauerte im Median 16 Tage in der kombinierten Canagliflozin-Gruppe und 19 Tage in der Glimepirid-Gruppe an. Alle Harnwegsinfekte verliefen leicht* bis moderat*, bis auf 2 Patientenfälle (1 Patient mit Canagliflozin 100 mg und 1 Patient mit Canagliflozin 300 mg), bei denen der Studienarzt die Ausprägung des UE als schwer* einstufte. Zwei Patienten, die Canagliflozin 100 mg erhielten, brachen die Studie aufgrund eines Harnwegsinfekts ab.	

	Behandlung: Insgesamt erhielten 86% der Patienten aus den Canagliflozin-Gruppen und 85% der Patienten mit Harnwegsinfektionen aus der Glimepirid-Gruppe eine antimikrobielle Therapie bei einem Harnwegsinfekt. **b) Gepoolte Analyse von acht Phase-III-Studien** In einer gepoolten Analyse von 8 placebo- und aktiv kontrollierten Studien (4 placebokontrollierte Studien inkl. Sitagliptin-Arm bei Add-on zu Metformin, Studie Add-on zu Metformin vs. Glimepirid, CANVAS-Studie, Studie bei älteren Patienten, Studie bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion) wurden Daten von **9.439 T2DM-Patienten** ausgewertet, einschließlich älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko oder kardiovaskulärer Vorerkrankung. Die Behandlungsdauer betrug im Mittel 68 (Canagliflozin) bzw. 64 (Non-Canagliflozin) Wochen. Die Analyse kommt zu folgenden Ergebnissen (Nicolle et al., 2012): Unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg stieg die Inzidenz für Harnwegsinfekte dosisunabhängig leicht an. Bezüglich der Schwere der Harnwegsinfekte zeigten sich zwischen den Canagliflozin-Gruppen und der Non-Canagliflozin-Gruppe keine wesentlichen	

Unterschiede. Infekte des oberen Harntraktes traten selten auf. Unter Canagliflozin wurde im Vergleich zur Non-Canagliflozin-Gruppe kein Anstieg von schweren unerwünschten Ereignissen beobachtet. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten symptomatischen Harnwegsinfektes war zwischen den Canagliflozin-Gruppen und der Non-Canagliflozin-Gruppe vergleichbar.

Tabelle 22: Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen Nicht-Canagliflozin-behandelt (Non-Canagliflozin), Canagliflozin 100 mg und 300 mg

Anteil Patienten (%)	**Non-Canagliflozin** (N=3.262)	**Canagliflozin 100 mg** (N=3.092)	**Canagliflozin 300 mg** (N=3.085)
Harnwegsinfekt als unerwünschtes Ereignis (alle)	218 (6,7%)	254 (8,2%)	250 (8,1%)
Harnwegsinfekte, der zum Studenabbr	4 (0,1%)	11 (0,4%)	6 (0,2%)

	uch führte			
	Harnwegsinfekte als schweres unerwünschtes Ereignis	12 (0,4%)	16 (0,5%)	8 (0,3%)
	Infekte des oberen Harntrakts	11 (0,3%)	20 (0,6%)	10 (0,3%)
	Symptomatische Harnwegsinfekte (unbestätigt)	147 (4,5%)	193 (6,2%)	169 (5,5%)
	Durch Laboruntersuchung bestätigte symptomatische Harnwegsinfekte	77 (2,4%)	122 (3,9%)	95 (3,1%)

	Harnwegsinfekte unter Canagliflozin traten häufiger bei Frauen (13,8% vs. 4,0% bei Männern) und bei Patienten mit Urogenitalinfekten in der Vorgeschichte (16,8% vs. 7,7%) auf. Ein Zusammenhang zum Patientenalter oder zum Baseline-HbA_{1c} zeigte sich nicht. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten symptomatischen Harnwegsinfekts betrug im Median 133,0 (Canagliflozin 100 mg), 129,6 (Canagliflozin 300 mg) und 125,0 (Non-Canagliflozin) Tage. Ein Anstieg der Ereignisse war in allen Gruppen in den ersten rund 90 Tagen am stärksten ausgeprägt und schwächte sich danach ab. 1,2% (Canagliflozin 100 mg), 1,1% (Canagliflozin 300 mg) und 1,1% (Non-Canagliflozin) der Patienten entwickelten >1 symptomatische Harnwegsinfekte. *Symptome/Schwere/Dauer:* Symptomatische Harnwegsinfekte traten unter Canagliflozin 100 mg bei 193 Patienten (6,2%; durch Laboruntersuchung bestätigt: 3,9%), unter Canagliflozin 300 mg bei 169 Patienten (5,5%; durch Laboruntersuchung bestätigt: 3,1%) und in der Non-Canagliflozin-Gruppe bei 147 Patienten (4,5%; durch Laboruntersuchung bestätigt: 2,4%) auf. Als häufigste Symptome wurden Dysurie, häufiges Wasserlassen, Harndrang und/oder suprabubische Schmerzen genannt. Bei 11 Patienten (0,4%;	

	Canagliflozin 100 mg), 6 Patienten (0,2%; Canagliflozin 300 mg) und 4 Patienten (0,1%; Non-Canagliflozin) führte der Harnwegsinfekt zum Studienabbruch. Die mediane Dauer symptomatischer UEs war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und betrug 12,0 (Canagliflozin 100 mg), 10,5 (Canagliflozin 300 mg) und 11,0 (Non-Canagliflozin) Tage. **c) Placebokontrollierte Phase-III-Studien (DS1)** Die gepoolte Analyse der vier 26-wöchigen placebokontrollierten Phase-III-Studien mit **2.313 T2DM-Patienten** (DS1; Canagliflozin als Monotherapie (Stenlöf et al., 2013), Canagliflozin als Add-on zu Metformin (Lavalle-Gonzalez et al., 2013), Canagliflozin als Add-on zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Wilding et al., 2013) und Canagliflozin als Add-on zu Metformin und Pioglitazon) ergab folgende Ergebnisse (Nicolle et al., 2012): Unter der Behandlung mit Canagliflozin tendierten die Patienten häufiger zu Harnwegsinfekten als unter Placebo. Dieser Effekt zeigte sich unabhängig von der Canagliflozin-Dosierung. Im Allgemeinen wurden die Harnwegsinfekte als leicht* bis moderat* eingestuft und führten selten zu einem Studienabbruch. Das UE „oberer Harnwegsinfekt“ stieg unter Canagliflozin nicht relevant an. Ebenso wurden keine bedeutsamen Anstiege schwerer unerwünschter Er-	

	eignisse (SUEs) beobachtet. Bezüglich der UE-Dauer von Harnwegsinfekten oder dem Therapieansprechen gab es keine Unterschiede zwischen den Canagliflozin-Gruppen und der Placebo-Gruppe. *Häufigkeit:* • Harnwegsinfekte traten in folgender Häufigkeit auf: Placebo 4,0% (symptomatisch: 2,6%), Canagliflozin 100 mg 5,9% (symptomatisch: 3,8%), Canagliflozin 300 mg 4,3% (symptomatisch: 3,2%). • 88,3% der Harnwegsinfekte wurden bei **Frauen** dokumentiert: Letztere waren mit einer Häufigkeit von 11,1% (unter Canagliflozin 100 mg), 6,3% (unter Canagliflozin 300 mg) und 7,7% (unter Placebo) betroffen. • Bei **Männern** betrug die Häufigkeit von Harnwegsinfekten 0,5% (unter Canagliflozin 100 mg), 2,2% (unter Canagliflozin 300 mg) und 0,6% (unter Placebo). • Infekte des oberen Harntrakts waren selten: Insgesamt traten in den Studien nur 2 Ereignisse auf (Niereninfektion bzw. Urosepsis; jeweils 1 Ereignis unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg, kein Ereignis unter Placebo). • In den Canagliflozin-Gruppen traten Harnwegsinfekte tendenziell früher auf (mediane Zeit bis zum ersten symptomatischen Harnwegsinfekt: 70,5 Tage unter Canagliflozin 100 mg, 76 Tage unter	

	Canagliflozin 300 mg, 90 Tage unter Placebo). • Nur wenige Patienten entwickelten >1 symptomatischen Harnwegsinfekt (ähnliche Verteilung über alle Gruppen: 0,6% unter Canagliflozin 100 mg, 0,2% unter Canagliflozin 300 mg, 0,5% unter Placebo). *Symptome/Schwere/Dauer:* • Bei symptomatischen Harnwegsinfekten wurden am häufigsten folgende Symptome angegeben: Dysurie, häufiges Wasserlassen, Harndrang und/oder suprapubische Missempfindungen. • Die Symptome des Harnwegsinfektes dauerten in allen Gruppen vergleichbar lange an (mediane Symptom-Dauer: 11,0 Tage unter Canagliflozin 10 mg, 12,5 Tage unter Canagliflozin 300 mg, 12,0 Tage unter Placebo). *Behandlung:* • Patienten in der Placebo-Gruppe erhielten bei einem Harnwegsinfekt häufiger eine antimikrobielle Therapie als in den Canagliflozin-Gruppen (84.6% unter Placebo, 75,5% unter Canagliflozin 100 mg, 80,6% unter Canagliflozin 300 mg).	

	d) Identifizierung von Harnwegsinfekten in den klinischen Phase-III-Studien In allen Studien wurden Harnwegsinfekte dokumentiert und als unerwünschtes Ereignis (UE) erfasst. Zusätzliche Informationen lieferte der elektronische Case Report Form (CRF), in dem gefragt wurde, a) wie die Diagnose gestellt wurde und b) ob es sich um ein asymptomatisches oder symptomatisches UE handelte. Bei symptomatischen UEs wurden präspezifizierte Symptome für Infektionen • des unteren Harntraktes (z.B. Dysurie, häufiges Wasserlassen, Harndrang und/oder suprapubische Missempfindungen) und • des oberen Harntraktes (z.B. Flankenschmerzen und/oder Druckschmerzhaftigkeit im costovertebralen Winkel, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und/oder Erbrechen) erhoben (Nicolle et al., 2012).	

Has subject reported any adverse events? Yes ☐
If 'Yes', describe below using medical terminology No ☐

Adverse Event _____

Start Date of Event (dd- MMM- yyyy) _____

Severity/Intensity
- Mild ☐
- Moderate ☐
- Severe ☐

Action taken regarding Study Agent
- Dose Increased ☐
- Dose Not Changed ☐
- Dose Reduced ☐
- Drug Interrupted ☐
- Drug Withdrawn ☐
- Not Applicable ☐
- Unknown ☐

Concomitant or additional treatment given for this AE?
- Yes ☐
- No ☐

Relation to Study Agent
- Not Related ☐
- Doubtful ☐
- Possible ☐
- Probable ☐
- Very Likely ☐

Outcome
- Recovered/Resolved ☐
- Recovering/Resolving ☐
- Not Recovered/Not Resolved ☐
- Recovered/Resolved with Sequelae ☐
- Fatal ☐
- Unknown ☐

If "Recovered/Resolved," specify Recovery Date (dd- MMM- yyyy) _____

If this Adverse Event belongs to any of the following categories: Cardiovascular; Fracture; Skin; Vulvovaginal; Infection of the Urinary Tract; Superficial Genital Male Events, please complete the corresponding form in the 'Supplemental Information for Adverse Events' folder.

Abbildung 25: CRF-Seite CRF-Seite für unerwünschte Ereignisse

Form: Infections of Urinary Tract
Generated On: 29 Apr 2011 15:59:35

Has subject reported any INFECTION OF URINARY TRACT adverse events? *If 'Yes', for each reported INFECTION OF URINARY TRACT adverse event, please enter the log line number from the Adverse Event eCRF and answer the following questions:*	Yes ☐ No ☐
AE Log Line, Term, and Start Date	_____
AE Log line number	_____
Start Date of Event (dd- MMM- yyyy)	_____
Adverse Event	_____
Did the subject have any signs or symptoms associated with the adverse event? If 'Yes', complete the following question:	Yes ☐ No ☐
Did the subject have any of the following? Dysuria, Frequency, Urgency, and/or Suprapubic pain	Yes ☐ No ☐
Flank pain and/or Costovertebral angle (CVA) tenderness	Yes ☐ No ☐
Fever > 38.5 C (101.3 F)	Yes ☐ No ☐
Chills or rigors	Yes ☐ No ☐
Nausea or vomiting	Yes ☐ No ☐
How was the diagnosis made? (*check all that apply:*)	N/A
Clinical diagnosis based upon subject reported symptoms	_____
Urine culture positive	_____
Presence of leukocytes in urine	_____
Other (please specify)	_____
Event Adjudication Was this event adjudicated by committee?	Yes ☐ No ☐
Date of the decision (dd MMM yyyy)	_____
Event is determined as	upper UTI ☐ lower UTI ☐ not an UTI ☐

Abbildung 26: CRF-Seite CRF-Seite für zusätzliche Informationen

Nur etwa 1/3 der symptomatischen Harnwegsinfektionen konnten durch Laborparameter nachgewiesen werden (Janssen Research & Development, 2012a).

	e) Häufigkeit in der T2DM-Population allgemein Eine asymptomatische Bakteriurie liegt bei Patienten mit T2DM überdurchschnittlich häufig vor und gilt als Risikofaktor für eine symptomatische Harnwegsinfektion. Weissenbacher et al. haben die Häufigkeit von Harnwegsinfekten und genitalen Pilzinfektionen in der ambulanten Versorgung von Typ-2-Diabetikern in Deutschland untersucht: In dem Untersuchungsjahr traten **bei 14% der Typ-2-Diabetiker behandlungsbedürftige Urogenitalinfekte** auf (davon rund **80% Harnwegsinfekte**) (Weissenbacher, 2012). **f) Pathophysiologische Rationale für Harnwegsinfekte unter SGLT2-Inihibition** Die Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor wie Canagliflozin reduziert die Glukosereabsorption in der Niere. In der Folge wird vermehrt Glukose über den Harn ausgeschieden und der Blutglukosespiegel sinkt. Die mit diesem Wirkprinzip assoziierte Glukosurie kann das Wachstum von uropathogenen Keimen potenziell begünstigen (Geerlings, 2008; Washburn, 2009). **2) Genitalmykosen unter Canagliflozin** Zunächst werden die Ergebnisse der Genitalmykosen unter Canagliflozin in Kombination mit Metformin für die deutsche Zielpopulation und der Studienpopulation der Studie DIA3009 dargestellt. An-	

	schließend soll anhand der gepoolten Analyse von acht Phase-III-Studien und der gepoolten Analyse von vier Placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden, **dass die Häufigkeit genitaler Pilzinfektionen ist unter einer Behandlung mit Canagliflozin erhöht ist, jedoch generell gering und der Schweregrad leicht bis moderat.** Die Genitalmykosen sprachen auf eine Standard-Behandlung an und rezidivierten in der Regel nicht. Die meisten genitalen Pilzinfektionen basierten auf einer klinischen Diagnose, ohne Notwendigkeit einer weiteren diagnostischen Evaluation. Viele Patienten behandelten das UE selbst. Betroffen waren vor allem Frauen. Die Inzidenz bei Männern war in den Phase-III-Studien niedrig. **a) Genitalmykosen in der Phase-III-Studie DIA3009** Die Phase-III-Studie DIA3009 untersuchte die beiden Canagliflozin-Dosierungen 100 und 300 mg vs. Glimepirid jeweils in Kombination zu Metformin (Cefalu et al., 2013). i) <u>Deutsche Zielpopulation</u> Die Phase-III-Studie DIA3009 hat die beiden Canagliflozin-Dosierungen 100 und 300 mg vs. Glimepirid als Add-on zu Metfor-	

	min untersucht. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die **104-Wochen-Daten** der **Deutschen Zielpopulation** unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und unter Glimepirid. <u>Frauen</u> *Häufigkeit:* Die 104-Wochen-Daten der verblindeten Phase der Studie DIA3009 (deutsche Zielpopulation) bestätigen eine höhere Inzidenz an genitalen Pilzinfektionen bei Frauen in den Canagliflozin-Gruppen: Insgesamt waren 26/134 (19,4%, Canagliflozin 100 mg), 37/148 (25,0%, Canagliflozin 300 mg) und 3/135 (2,2%, Glimepirid) Patientinnen von mindestens einer genitalen Pilzinfektion betroffen. Neun Patientinnen unter Canagliflozin 100 mg (6,7%), 11 Patientinnen unter Canagliflozin 300 mg (7,4%) und keine Patientin unter Glimepirid entwickelten während der 104-wöchigen Beobachtungsdauer mehr als eine genitale Pilzinfektion. Tabelle 23: Häufigkeit von genitalen Pilzinfektionen bei Frauen in der Studie DIA3009 (104 Wochen, deutsche Zielpopulation)	

Anzahl der Patienten mit Genitalmykosen	Canagliflozin 100 mg (N=134)	Canagliflozin 300 mg (N=148)	Glimepiride (N=135)
Gesamt N	26	37	3
1	17 (12.7%)	26 (17.6%)	3 (2.2%)
2	4 (3.0%)	7 (4.7%)	0 (0.0%)
3	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
≥ 4	3 (2.2%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)

Genitale Pilzinfektionen unter Canagliflozin traten vor allem während der ersten rund 6 Behandlungsmonate auf, danach stabilisierte sich die Inzidenz.

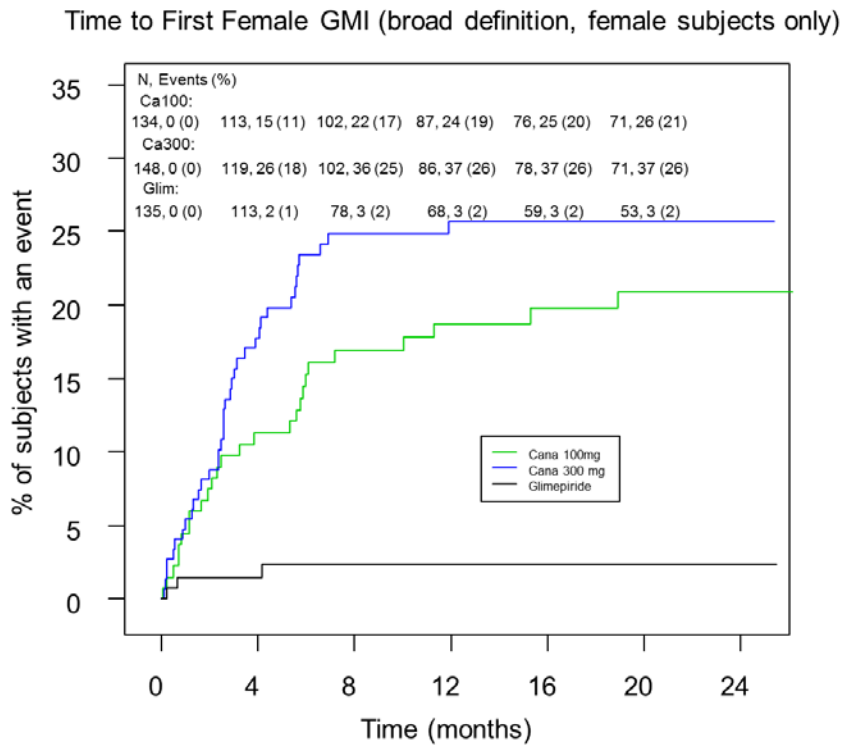


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur ersten genitalen Pilzinfektion bei Frauen in der Studie DIA3009 (104 Wochen, deutsche Zielpopulation)

Symptome/Schwere/Dauer:

Bei dem Großteil der Frauen verliefen alle genitalen Pilzinfektionen leicht* bis moderat*, bis auf 2 Patientenfälle (1,4%) unter Canagliflozin 300 mg, bei denen der Studienarzt die Ausprägung des UE

	als schwer* einstufte. Bei 1 Patientin (0,7%) unter Canagliflozin 100 mg und 4 Patientinnen unter Canagliflozin 300 mg (2,7%) führte eine genitale Pilzinfektion zu einem Studienabbruch (Glimepirid: 0,0%). Eine genitale Pilzinfektion als schweres unerwünschtes Ereignis (SUE) trat in keiner der drei Behandlungsgruppen auf. Das UE „symptomatische genitale Pilzinfektion“ dauerte bei Frauen im Median 9 Tage unter Canagliflozin 100 mg, 7 Tage unter Canagliflozin 300 mg und 2,5 Tage unter Glimepirid an. *Behandlung:* Informationen zur Initiierung einer Behandlung der genitalen Pilzinfektion waren von 28 (Canagliflozin 100 mg), 56 (Canagliflozin 300 mg) und 2 (Glimepirid) Patientinnen verfügbar: Hier wurde die Therapie • unter Canagliflozin 100 mg bei 22 (79%) bzw. 6 (21%) Betroffenen, • unter Canagliflozin 300 mg bei 32 (57%) bzw. 24 (43%) Betroffenen und • unter Glimepirid bei 1 (50%) bzw. 1(50%) Betroffenen durch den Arzt bzw. durch den Patienten selber eingeleitet.	

Männer

Häufigkeit:

Die 104-Wochen-Daten der verblindeten Phase der Studie DIA3009 (deutsche Zielpopulation) zeigen eine etwas höhere Inzidenz an genitalen Pilzinfektionen bei Männern in den Canagliflozin-Gruppen: Insgesamt waren 10 von 150 (6,7%, Canagliflozin 100 mg) bzw. 4 von 129 (3,1%, Canagliflozin 300 mg) Männern in den Canagliflozin-Gruppen sowie kein Mann in der Glimepirid-Gruppe (N=151) betroffen. Zwei Patienten (1,3%) unter Canagliflozin 100 mg und 1 Patient (0,8%) unter Canagliflozin 300 mg entwickelten während der 104-wöchigen Beobachtungsdauer mehr als eine genitale Pilzinfektion.

Tabelle 24: Häufigkeit von genitalen Pilzinfektionen bei Männern in der Studie DIA3009 (104 Wochen, deutsche Zielpopulation)

Anzahl der Patienten mit Genitalmykosen	**Canagliflozin 100 mg (N=150)**	**Canagliflozin 300 mg (N=129)**	**Glimepiride (N=151)**
Gesamt N	10	4	0
1	8 (5.3%)	3 (2.3%)	0 (0.0%)

2	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)

Schwere:

Bei den Männern verliefen fast alle genitalen Pilzinfektionen leicht* bis moderat*. Bei 1 Patienten (0,7%) unter Canagliflozin 100 mg führte die genitale Pilzinfektion zu einem Studienabbruch. Eine genitale Pilzinfektion als schweres unerwünschtes Ereignis (SUE) trat in keiner der drei Behandlungsgruppen auf.

ii) Studienpopulation

Die 104-Wochen-Daten der verblindeten Phase der Studie DIA3009 (Safety Analysis Set) bestätigen sowohl bei Frauen als auch bei Männern eine höhere Inzidenz an genitalen Pilzinfektionen in den Canagliflozin-Gruppen.

Tabelle 25: Häufigkeit genitaler Pilzinfektionen bei Frauen in der Studie DIA3009 (104 Wochen, Safety Analysis Set) – „spezifische Liste“ (= UEs einer Vulvovaginitis, die mit einer genitalen Pilzinfektion konsistent sind) (CSR)

Dictionary-derived Term	CANA 100 mg (N=231) n (%)	CANA 300 mg (N=244) n (%)	CANA Total (N=475) n (%)	Glimepiride (N=219) n (%)
Total no. (%) of subjects with vulvovaginitis adverse events	32 (13.9)	38 (15.6)	70 (14.7)	6 (2.7)
Genital infection fungal	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Vaginal infection	13 (5.6)	7 (2.9)	20 (4.2)	1 (0.5)
Vulvitis	2 (0.9)	0	2 (0.4)	0
Vulvovaginal candidiasis	8 (3.5)	9 (3.7)	17 (3.6)	0
Vulvovaginal mycotic infection	7 (3.0)	16 (6.6)	23 (4.8)	5 (2.3)
Vulvovaginitis	5 (2.2)	8 (3.3)	13 (2.7)	0

Key: CANA=canagliflozin
Note: Percentages were calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least 1 adverse event, not the number of events
tae26rraevvm.rtf generated by raevvm.sas, 08MAR2013 11:39

Tabelle 26: Häufigkeit genitaler Pilzinfektionen bei Frauen in der Studie DIA3009 (104 Wochen, Safety Analysis Set) – „umfassende Liste“ (Symptome, die möglicherweise mit dem UE einer mykotisch bedingten Vulvovaginitis einhergehen sowie UEs einer Vulvovaginitis, die mit einer genitalen Pilzinfektion konsistent sind) (CSR)

Dictionary-derived Term	CANA 100 mg (N=231) n (%)	CANA 300 mg (N=244) n (%)	CANA Total (N=475) n (%)	Glimepiride (N=219) n (%)
Total no. subjects with VV infection adverse events	40 (17.3)	63 (25.8)	103 (21.7)	10 (4.6)
Genital infection fungal	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Pruritus genital	2 (0.9)	4 (1.6)	6 (1.3)	0
Vaginal discharge	0	0	0	2 (0.9)
Vaginal haemorrhage	2 (0.9)	0	2 (0.4)	0
Vaginal infection	13 (5.6)	7 (2.9)	20 (4.2)	1 (0.5)
Vulvitis	2 (0.9)	0	2 (0.4)	0
Vulvovaginal burning sensation	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0
Vulvovaginal candidiasis	8 (3.5)	9 (3.7)	17 (3.6)	0
Vulvovaginal discomfort	0	2 (0.8)	2 (0.4)	0
Vulvovaginal dryness	0	2 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.5)
Vulvovaginal mycotic infection	7 (3.0)	16 (6.6)	23 (4.8)	5 (2.3)
Vulvovaginal pruritus	7 (3.0)	23 (9.4)	30 (6.3)	1 (0.5)
Vulvovaginitis	5 (2.2)	8 (3.3)	13 (2.7)	0

Key: CANA=canagliflozin; VV=vulvovaginial
Note: Percentages were calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least 1 adverse event, not the number of events
tae26rraraevvm.rtf generated by raevvm.sas, 08MAR2013 11:39

Tabelle 27: Häufigkeit genitaler Pilzinfektionen bei Männern in der Studie DIA3009 (104 Wochen, Safety Analysis Set) (CSR)

Dictionary-derived Term	CANA 100 mg (N=252) n (%)	CANA 300 mg (N=241) n (%)	CANA Total (N=493) n (%)	Glimepiride (N=263) n (%)
Total no. (%) subjects with the male genital mycotic infection adverse events	24 (9.5)	22 (9.1)	46 (9.3)	5 (1.9)
Balanitis	7 (2.8)	5 (2.1)	12 (2.4)	1 (0.4)
Balanitis candida	2 (0.8)	0	2 (0.4)	0
Balanoposthitis	8 (3.2)	16 (6.6)	24 (4.9)	3 (1.1)
Genital candidiasis	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
Genital infection fungal	6 (2.4)	2 (0.8)	8 (1.6)	1 (0.4)
Posthitis	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0

Key: CANA=canagliflozin
Note: Percentages were calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least 1 adverse event, not the number of events
tae32rraevvm.rtf generated by raevvm.sas, 08MAR2013 11:39

b) Gepoolte Analyse von acht Phase-III-Studien

In einer gepoolten Analyse von 8 placebo- und aktiv kontrollierten Studien (4 placebokontrollierte Studien inkl. Sitagliptin-Arm bei Add-on zu Metformin, Studie Add-on zu Metformin vs. Glimepirid, CANVAS-Studie, Studie bei älteren Patienten, Studie bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion) wurden Daten von **9.439 T2DM-Patienten** ausgewertet, einschließlich älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko oder kardiovaskulärer Vorerkrankung. Die Behandlungsdauer betrug im Mittel 68 (Canagliflozin) bzw. 64 (Non-Canagliflozin) Wochen. Die Analyse kommt zu folgenden Ergebnissen (Nyirjesy, 2014):

Unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg stieg die Inzidenz für Genitalinfektionen dosisunabhängig leicht an. Betroffen waren vor allem

	Frauen. Die meisten Ereignisse traten in den ersten 4 Behandlungsmonaten (Frauen) bzw. im ersten Behandlungsjahr (Männer) auf. Die als UE dokumentierten Genitalinfektionen waren in der Mehrzahl der Fälle nicht durch Laboruntersuchungen bestätigt. <u>Frauen (Nyirjesy, 2014)</u> *Häufigkeit:* Von 1.289 (Canagliflozin 100 mg), 1.319 (Canagliflozin 300 mg) und 1.338 (Non-Canagliflozin) Patientinnen entwickelten 14,7%, 13,9% und 3,1% genitale Pilzinfektionen. Die entsprechenden ORs (95% CI) vs. Non-Canagliflozin lagen bei 5,3 (3,8-7,5) unter Canagliflozin 100 mg und 5,0 (3,5-7,1) unter Canagliflozin 300 mg. Die Inzidenz pro Patientenjahr betrug 0,12 (Canagliflozin 100 mg), 0,11 (Canagliflozin 300 mg) und 0,03 (Non-Canagliflozin). Die meisten Genitalinfektionen traten innerhalb der ersten 4 Therapiemonate auf.	

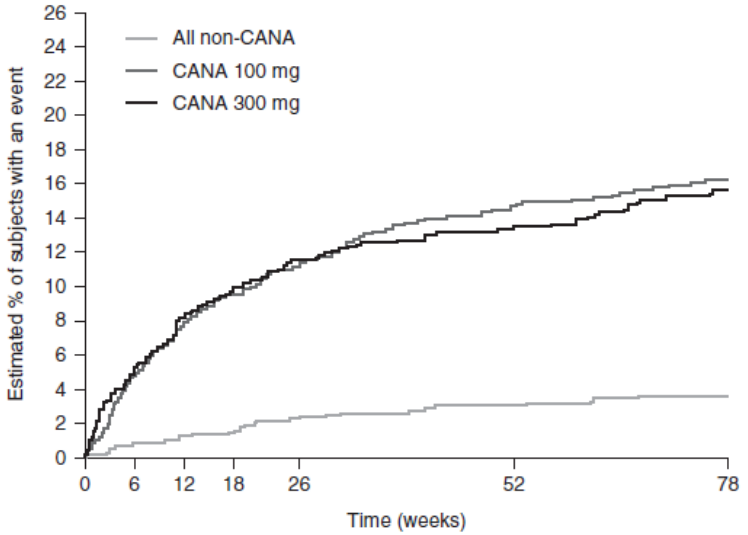


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur ersten Genitalinfektion bei Frauen: gepoolte anlayse aus acht placebo- und aktiv kontrollierten Phase-III-Studien (Nyirjesy, 2014)

Schwere:

In der Regel waren die Ereignisse leicht* oder moderat* ausgeprägt. In 11 Fällen (0,4%) wurde die genitale Pilzinfektion vom Studienarzt als schwer* eingestuft. Bei 1,0% (Canagliflozin 100 mg), 1,3% (Canagliflozin 300 mg) und 0% (Non-Canagliflozin) führte eine Genitalinfektion zum Studienabbruch. Eine

	Genitalinfektion als schweres unerwünschtes Ereignis trat in keiner der Behandlungsgruppen auf. <u>Männern (Nyirjesy, 2014)</u> *Häufigkeit:* Von 1.803 (Canagliflozin 100 mg), 1.766 (Canagliflozin 300 mg) und 1.924 (Non-Canagliflozin) Männern entwickelten 7,3%, 9,3% und 1,6% genitale Pilzinfektionen. Die gegen die Non-Canagliflozin-Gruppe bereinigte Inzidenz (95% CI) betrug 5,7% (4,3-7,1) unter Canagliflozin 100 mg und 7,7% (6,2-9,2) unter Canagliflozin 300 mg. Die entsprechenden ORs (95% CI) vs. Non-Canagliflozin lagen bei 5,0 (3,3-7,4) unter Canagliflozin 100 mg und 6,5 (4,4-9,6) unter Canagliflozin 300 mg. Die Inzidenz pro Patientenjahr betrug 0,05 (Canagliflozin 100 mg), 0,07 (Canagliflozin 300 mg) und 0,01 (Non-Canagliflozin). Die meisten Genitalinfektionen traten innerhalb des ersten Behandlungjahres auf, danach erreichte die Häufigkeit ein Plateau.	

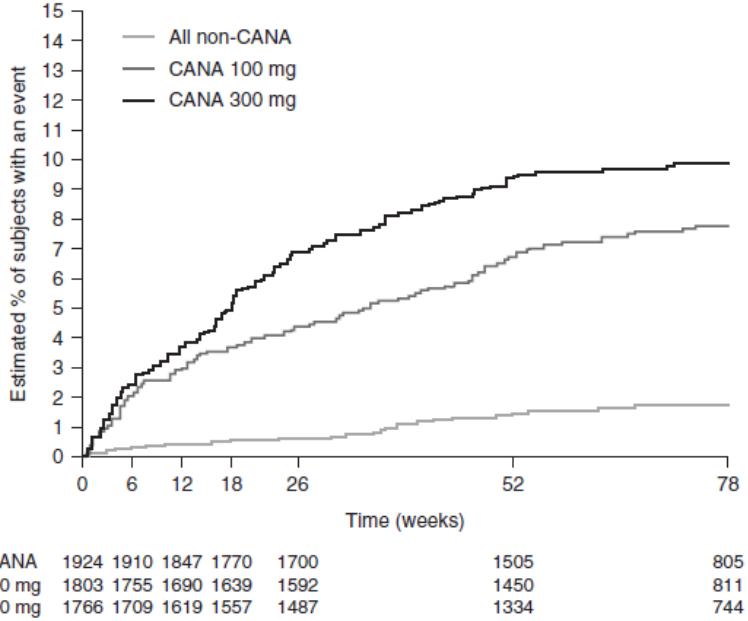


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur ersten Genitalinfektion bei Männern: gepoolte anlayse aus acht placebo- und aktiv kontrollierten Phase-III-Studien (Nyirjesy, 2014)

Schwere:

In der Regel waren die Ereignisse leicht* oder moderat* ausgeprägt. Bei 0,8% (Canagliflozin 100 mg), 1,1% (Canagliflozin 300 mg) und 0% (Non-Canagliflozin) führte eine Genitalinfektion zum Studienabbruch. In zwei Fällen (1 Patient unter Canagliflozin 100 mg, 1 Patient unter Canagliflozin 300 mg) wurde ein schweres

	unerwünschtes Ereignis dokumentiert. *Behandlung:* Insgesamt 10 (0,6%; Canagliflozin 100 mg), 7 (0,4%; Canagliflozin 300 mg) und 3 (0,2%; Non-Canagliflozin) Patienten unterzogen sich einer Zirkumzision. **c) Placebokontrollierte Phase-III-Studien (DS1)** Die gepoolte Analyse der vier 26-wöchigen placebokontrollierten Phase-III-Studien (DS1; Canagliflozin als Monotherapie (Stenlöf et al., 2013), Canagliflozin als Add-on zu Metformin (Lavalle-Gonzalez et al., 2013), Canagliflozin als Add-on zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff[15] und Canagliflozin als Add-on zu Metformin und Pioglitazon) ergab folgende Befunde (Nyirjesy, 2014): Die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg oder 300 mg war im Vergleich zu Placebo sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit einer höheren Rate an genitalen Pilzinfektionen assoziiert. Die UEs waren in der Regel leicht* bis moderat* ausgeprägt, sprachen auf eine Standard-Behandlung an und führten nur selten zu einem Abbruch der Studie. Die meisten genitalen Pilzinfektionen basierten auf einer klinischen Diagnose, ohne Notwendigkeit einer weiteren	

	diagnostischen Evaluation. Viele Patienten behandelten das UE selbst. Zirkumzisionen bei Männern aufgrund des UEs waren in allen Gruppen selten. Insgesamt traten genitale Pilzinfektionen bei Frauen häufiger als bei Männern und hauptsächlich während der ersten 4 Monate einer Behandlung mit Canagliflozin auf. Danach nahm die Inzidenz ab. Männer entwickelten genitale Pilzinfektionen in der Mehrzahl der Fälle während des ersten Behandlungsjahres mit Canagliflozin. Nach dieser Zeit verringerte sich die Inzidenz des UEs ebenfalls. <u>Frauen (Nyirjesy, 2014)</u> *Häufigkeit:* • Die Inzidenz genitaler Pilzinfektionen war bei Frauen unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg höher als unter Placebo (10,4%, 11,4%, und 3,2%). Die entsprechenden ORs (95% CI) vs. Placebo lagen bei 3,5 (1,7-7,0) unter Canagliflozin 100 mg und 3,9 (1,9-7,8) unter Canagliflozin 300 mg. Die Inzidenzrate genitaler Pilzinfektionen pro Patientenjahr betrug 0,22 (Canagliflozin 100 mg), 0,25 (Canagliflozin 300 mg) und 0,07 (Placebo). • Bei 72,0% der genitalen Pilzinfektionen in der kombinierten Canagliflozin-Gruppe basierte die Diagnose auf der Anamnese	

	und/oder dem Therapieansprechen und war nicht durch eine körperliche Untersuchung oder durch eine Laboruntersuchung bestätigt. • Bei den meisten Frauen blieb die genitale Pilzinfektion ein Einzelereignis. *Symptome/Schwere/Dauer:* • In den meisten Fällen wurde die genitale Pilzinfektion vom Studienarzt als leicht* oder moderat* ausgeprägt eingestuft. Bei 2 Patienten (0,5%) unter Canagliflozin 100 mg und 1 Patient (0,2%) unter Canagliflozin 300 mg wurde die Ausprägung der Infektion als schwer* bewertet. Nur in seltenen Fällen führte das UE zu einem Studienabbruch. Schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) traten im Rahmen der genitalen Pilzinfektionen nicht auf. • Nach Beginn einer Behandlung gegen das UE dauerten die Symptome im Median 7 Tage (kombinierte Canagliflozin-Gruppe) bzw. 6,0 Tage (Placebo) an. Insgesamt gab es bei der Symptomdauer keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen mit oraler oder mit topischer antimykotischer Therapie. Die Rezidivraten waren gering.	

	Behandlung: • In 74,1% von 112 Fällen, für die entsprechende Informationen verfügbar waren, leitete der Arzt eine Therapie gegen die genitale Pilzinfektion ein; in den restlichen Fällen behandelten sich die Patientinnen selbst. 81,5% von 119 Ereignissen unter Canagliflozin, für die entsprechende Informationen verfügbar waren, wurden mit Antimykotika (topisch und/oder oral), 2,5% mit antibakteriellen Substanzen und 8,4% mit einer Kombination von beidem sowie 7,6% gar nicht behandelt. 34,5% der 119 Ereignisse wurden ausschließlich mit topischen Antimykotika, 39,5% ausschließlich mit oralen Medikamenten und 18,5% sowohl mit topischen als auch mit oralen Arzneimitteln therapiert. Tabelle 28: Häufigkeit von genitalen Pilzinfektionen bei Frauen; gepoolte Analyse aus vier 26-wöchigen placebokontrollierten Phase-III-Studien (DS1) (Nyirjesy, 2014)	

	Patients, *n* (%)		
	PBO (*n* = 312)	CANA 100 mg (*n* = 425)	CANA 300 mg (*n* = 430)
Any AE	10 (3.2)	44 (10.4)	49 (11.4)
AEs leading to discontinuation	0	4 (0.9)	2 (0.5)
AEs related to study drug*	8 (2.6)	33 (7.8)	45 (10.5)
Serious AEs	0	0	0
Specific terms			
Genital infection fungal	1 (0.3)	0	0
Vaginal infection	2 (0.6)	5 (1.2)	7 (1.6)
Vulvitis	0	0	2 (0.5)
Vulvovaginal candidiasis	3 (1.0)	7 (1.6)	12 (2.8)
Vulvovaginal mycotic infection	4 (1.3)	25 (5.9)	23 (5.3)
Vulvovaginitis	0	8 (1.9)	7 (1.6)
Number of events experienced			
1	9 (2.9)	34 (8.0)	39 (9.1)
2	1 (0.3)	9 (2.1)	8 (1.9)
≥3	0	1 (0.2)	2 (0.5)

PBO, placebo; CANA, canagliflozin; AE, adverse event.
*Possibly, probably, or very likely related to study drug, as assessed by investigators.

Prädisponierende Faktoren bei Frauen:

Frauen mit einer genitalen Pilzinfektion unter Canagliflozin waren im Vergleich zu Frauen ohne dieses UE im Durchschnitt etwas jünger (Alter im Mittel: 53,8 vs. 55,8 Jahre), wiesen einen etwas höheren BMI auf (medianer BMI: 33,7 vs. 31,5 kg/m^2) und befanden sich häufiger in der Prämenopause (35,5% vs. 26.9%). Außerdem wurde öfter einer Vulvovaginitis in der Vorgeschichte berichtet (29,0% vs. 11,8%) und es waren häufiger Frauen aus Nordamerika betroffen (60,2% vs. 42,3%). Bezüglich des Baseline-HbA_{1c} oder der Diabetesdauer zeigten sich keine Unterschiede zwischen Frauen mit und ohne genitale Pilzinfektionen.

	<u>Männer (Nyirjesy, 2014)</u> *Häufigkeit:* • Die Inzidenz genitaler Pilzinfektionen war bei Männern insgesamt niedrig, lag allerdings unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg höher als unter Placebo (4,2%, 3,7% und 0,6%). Die entsprechenden ORs (95% CI) vs. Placebo lagen bei 7,2 (1,7-31,5) unter Canagliflozin 100 mg und 6,4 (1,5-28,2) unter Canagliflozin 300 mg. Die Inzidenzrate genitaler Pilzinfektionen pro Patientenjahr betrug 0,09 (Canagliflozin 100 mg), 0,08 (Canagliflozin 300 mg) und 0,01 (Placebo). • Als Ereignis wurden am häufigsten „Balanitis“, „Balanoposthitis“ und „genitale Pilzinfektion“ dokumentiert. • In 95,1% der Fälle handelte es sich bei dem UE um eine klinische Diagnose, die nicht durch eine Kultur bestätigt war. • Bei den meisten Männern blieb die genitale Pilzinfektion ein Einzelereignis: Insgesamt entwickelten nur 0,9% der männlichen Patienten unter Canagliflozin und kein Patient unter Placebo mehr als ein entsprechendes UE. *Symptome/Schwere/Dauer:* • In allen Fällen wurde die genitale Pilzinfektion vom Studienarzt	

	als leicht* oder moderat* ausgeprägt eingestuft. Schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) traten im Rahmen der genitalen Pilzinfektionen nicht auf. Nur in seltenen Fällen führte das UE zu einem Studienabbruch und keiner der Männer unterzog sich einer Zirkumzision. • Nach Beginn einer Behandlung gegen das UE dauerten die Symptome im Median 18 Tage (kombinierte Canagliflozin-Gruppe) bzw. 12,5 Tage (Placebo) an. *Behandlung:* • 82,9% der Ereignisse unter Canagliflozin wurden mit Antimykotika (topisch und/oder oral), 7,3% mit antibakteriellen Substanzen und 2,4% mit einer Kombination von beidem sowie 7,3% gar nicht behandelt. Viele Patienten (31,7%) therapierten sich selbst. In 65,9% der Fälle leitete der Arzt eine Therapie gegen die genitale Pilzinfektion ein. 65,9% der Ereignisse wurden ausschließlich mit topischen Antimykotika, 14,6% ausschließlich mit oralen Medikamenten und 12,2% sowohl mit topischen als auch mit oralen Arzneimitteln behandelt. Tabelle 29: Häufigkeit von genitalen Pilzinfektionen bei Männern; gepoolte Analyse aus vier 26-wöchigen placebokontrollierten Phase-III-Studien (DS1) (Nyirjesy, 2014)	

	Patients, *n* (%)		
	PBO (*n* = 334)	CANA 100 mg (*n* = 408)	CANA 300 mg (*n* = 404)
Any AE	2 (0.6)	17 (4.2)	15 (3.7)
AEs leading to discontinuation	0	2 (0.5)	2 (0.5)
AEs related to study drug*	2 (0.6)	12 (2.9)	12 (3.0)
Serious AEs	0	0	0
Specific terms			
Balanitis	0	9 (2.2)	7 (1.7)
Balanitis candida	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
Balanoposthitis	1 (0.3)	4 (1.0)	3 (0.7)
Genital infection fungal	0	2 (0.5)	3 (0.7)
Number of events experienced			
1	2 (0.6)	15 (3.7)	10 (2.5)
2	0	2 (0.5)	4 (1.0)
≥3	0	0	1 (0.2)

PBO, placebo; CANA, canagliflozin; AE, adverse event.
*Possibly, probably, or very likely related to study drug, as assessed by investigators.

Prädisponierende Faktoren bei Männern:

Männer mit einer genitalen Pilzinfektion unter Canagliflozin wiesen im Vergleich zu Männern ohne dieses UE im Durchschnitt eine längere Diabetesdauer (9,3 vs. 7,2 Jahre) und häufiger eine Balanitis/Balanoposthitis in der Vorgeschichte (25,0% vs. 2,3%) auf und waren häufiger in Europa ansässig (43,8% vs. 26,0%). Genitale Pilzinfektionen unter Canagliflozin traten seltener bei Männern mit einer Zirkumzision in der Vorgeschichte auf (0,7% vs. 5,7% bei Männern ohne Zirkumzision). Bezüglich Alter, BMI oder HbA_{1c}-Wert zeigten sich keine Unterschiede zwischen Männern mit und ohne

	genitale Pilzinfektionen. **d) Identifizieren von Genitalmykosen in den klinischen Phase-III-Studien** In den klinischen Phase-III-Studien wurden alle unerwünschten Ereignisse (UEs), die auf eine genitale Pilzinfektion hindeuteten, durch den Studienarzt dokumentiert. Zusätzliche Informationen lieferte der elektronische CRF. Um entsprechende UEs möglichst umfangreich zu erfassen, wurden bei Frauen speziell vulvovaginale UEs und bei Männern UEs des äußeren Genitale erhoben. In der Anamnese während der Screening-Phase fragten die Studienärzte außerdem Risikofaktoren für Genitalinfektionen ab. Bei Frauen beinhaltete dies u.a.: menopausen Status, vaginale Hefepilz-Infektionen und Zahl der Episoden im vorhergehenden Jahr sowie vaginale Spülungen in der Vergangenheit. Bei Männern dokumentierten die Studienärzte Zirkumzisionen, Balanitis oder Balanoposthitis in der Vorgeschichte. Bei Frauen mit einem vulvovaginalen UE wurden während der doppelblinden Behandlungsphase u.a. folgende Informationen abgefragt: wie die Diagnose gestellt wurde, Symptome, Zeit bis zum Auftreten von Symptomen und Behandlung des UE (Therapie durch einen Arzt oder Selbsttherapie).	

	e) Häufigkeit in der T2DM-Population allgemein T2DM ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit einer erhöhten Inzidenz genitaler Pilzinfektionen assoziiert (Grandy et al., 2013). Weissenbacher et al. haben die Häufigkeit von Harnwegsinfekten und genitalen Pilzinfektionen in der ambulanten Versorgung von Typ-2-Diabetikern in Deutschland untersucht: In dem Untersuchungsjahr traten bei **14% der Typ-2-Diabetiker** behandlungsbedürftige Urogenitalinfekte auf (davon **rund 20% genitale Pilzinfektionen**). Betroffen waren vorwiegend Frauen (64% bei Genitalinfektionen) (Weissenbacher, 2012). Eine weltweit sehr häufige Pilzinfektion bei Frauen stellt die vulvovaginale Candidiasis (VVC) dar. Die Diabeteserkrankung gilt hier als prädisponierender Faktor: Bei Patientinnen mit Diabetes findet sich eine sehr viel höhere Prävalenz der VVC als in der Allgemeinbevölkerung. Eine der Hyperglykämie-Folgen bei T2DM ist die Glukosurie. Letztere fördert die Adhäsion und Wachstum von Hefepilzen auf dem vaginalen Gewebe. Im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes binden vaginale Epithelzellen bei Typ-2-Diabetikerinnen sehr viel stärker den Hefepilz Candida albicans (Bohannon, 1998). **f) Pathophysiologische Rationale für Genitalmykosen**	

	unter SGLT2-Inihibition SGLT2-Inhibitoren wie Canagliflozin (Canagliflozin) reduzieren die Glukosereabsorption im proximalen Tubulus der Niere. In der Folge wird vermehrt Glukose über den Harn ausgeschieden und der Blutglukosespiegel sinkt. Die mit diesem Wirkprinzip assoziierte Glukosurie kann das Risiko für urogenitale Infektionen (bakteriell oder mykotisch bedingt) erhöhen (Sharif, 2011; Rosenstock et al., 2012).	
	Fazit und Schlussfolgerung für die Nutzenbewertung In den klinischen Phase-III-Studien war die Rate der Harnwegsinfekte und Genitalmykosen unter der Behandlung mit Canagliflozin im Vergleich zu den Kontrollgruppen leicht erhöht. In der deutschen Zielpopulation der DIA3009 war die Rate an Harnwegsinfektionen nicht statistisch signfikant unterschiedlich unter Canagliflozin vs. Glimepirid. In der Regel waren die Ereignisse leicht bis modert ausgeprägt und sprachen auf eine Standardtherapie an oder waren nicht behandlungsbedürftig. Weder die Harnwegsinfektionen noch die Genitalmykosen waren rezidiv. In der deutschen Zielpopulation der DIA3009 wurde keines dieser Ereignisse als SUE klassifiziert. Daher entsteht durch die Behandlung mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin kein Nachteil für Typ-2-Diabetes-Patienten.	Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Canagliflozin zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen und Hypovolämie . Die Studienergebnisse der Studie DIA3009 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel stark verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann.

	<u>Erläuterungen zu dem Abschnitt Infektionen:</u> DS1 = ISS Dataset 1 (Datensatz aus vier 26-wöchigen, placebokontrollierten Phase-III-Studien; Safety Analysis Set) ** Einschätzung des UEs durch den Prüfarzt: **leicht** (=leicht tolerierbare Symptome, minimale Unannehmlichkeit, keine Beeinflussung von Tagesaktivitäten), **moderat** (= Unannehmlichkeit, die Tagesaktiviäten beeinflusst) **schwer** (=schwerwiegende Unannehmlichkeit, beeinflusst oder verhindert die Tagesaktivitäten)*	
	11. Keine erhöhten Tumorrisiken unter Canagliflozin Bei jeder neuen Substanz, die für die therapeutische Anwendung entwickelt wird, ist allgemein das karzinogene Potenzial von besonderem Interesse. Generell werden hierzu umfangreiche Daten in präklinischen und klinischen Studien erhoben. Für einen anderen SGLT-Inhibitor gab es aus dem klinischen Studienprogramm Hinweise auf u. a. eine erhöhte Inzidenz an Fällen mit Blasenkrebs. **Unter Canaglfilozin wurde eine entsprechende Tendenz <u>nicht</u> beobachtet: Insgesamt liefern die klinischen Studien keinerlei Hinweise, dass Canagliflozin mit einem erhöhten Tumorrisiko**	

	assoziiert ist. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum onkologischen Profil von Canagliflozin aus den präklinischen und klinischen Studien vorgestellt. **Onkologisches Profil von Canagliflozin** <u>Klinische Studien</u> Insgesamt liefern die Langzeitauswertungen der klinischen Studien **keine Hinweise für Assoziationen zwischen der Behandlung mit Canagliflozin und einem erhöhten Tumorrisiko**. Im EPAR zu Canagliflozin ist folgende Analyse enthalten: In den klinischen Studien ergab die Datenauswertung bei kürzerer Beobachtungsdauer (Datensatz DS3: DIA3002, DIA3004, DIA3005, DIA3006, DIA3008, DIA3009, DIA3010, DIA3012) zunächst eine Tendenz zu einem leichten Ungleichgewicht in der Gesamt-Neoplasie-Inzidenz unter Canagliflozin 300 mg. Der Patientenanteil, der von einer Neoplasie betroffen war, betrug hier 2,17% (N=67/3085) unter Canagliflozin 300 mg vs. 1,68% (N=55/3262) in der Nicht-Canagliflozin-Gruppe. Dies entsprach einem Verhältnis zwischen der Canagliflozin 300 mg-Gruppe und der Nicht-Canagliflozin-Gruppe von 1,29. Bei längerer Expositionsdauer (Da-	

	tensatz DS4: gleiche Studien wie DS3, allerdings mit längerer Beobachtungsdauer) verringerte sich das Verhältnis zwischen der Canagliflozin 300 mg-Gruppe und der Nicht-Canagliflozin-Gruppe auf 1,16. In der jüngsten Auswertung (gepoolte Canagliflozin-Gruppe und Nicht-Canagliflozin-Gruppe; Cut-off: 31. Dezember 2012) betrugen die Häufigkeiten 2,56% (gepoolte Canagliflozin-Gruppe) und 2,45% (Nicht-Canagliflozin-Gruppe), mit einem **Verhältnis zwischen gepoolter Canagliflozin-Gruppe und Nicht-Canagliflozin-Gruppe** von **1,04** (HR = 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen zwei Gruppen gibt). Ein im EPAR zu Canagliflozin enthaltener Forest-Plot (Abbildung 30) aus dem gepoolten Datensatz DS3 belegt, dass sich die Hazard Ratios (HRs) für verschiedene Tumorarten jeweils eng um den Wert „1“ bewegen: Es gab keine statistischen Ausreißer und die HR lag für keinen Neoplasie-Typ statistisch signifikant außerhalb von „1“. Dies bestätigt eine Zufallsverteilung der Neoplasien mit einer mittleren (Gesamt-)HR von „1“ und damit ein **fehlendes Tumorrisiko unter Canagliflozin** (EMA, 2013).	

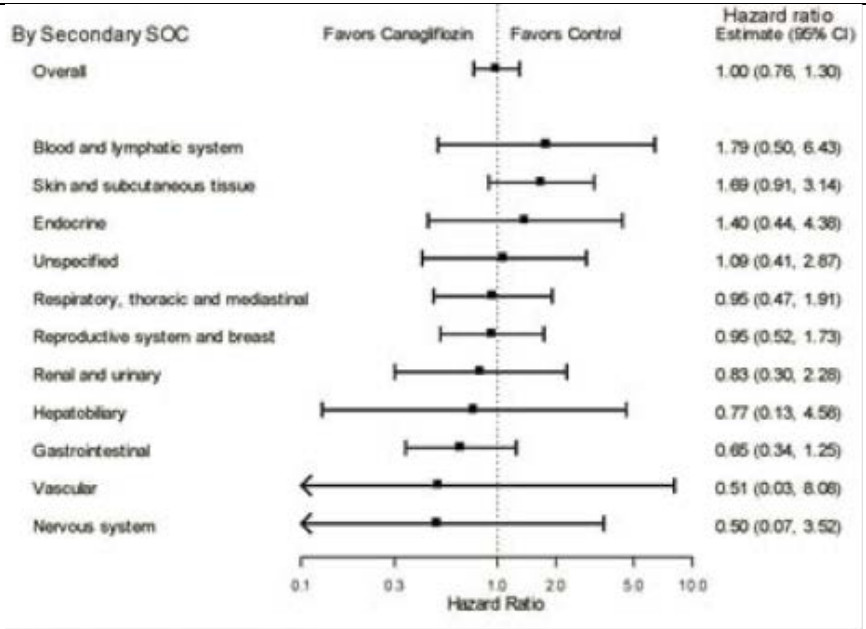


Abbildung 30: Forest-Plot mit Hazard Ratios (HRs) für verschiedene Tumorarten: gepoolter Datensatz DS3 (Cut-off: 31. Dezember 2012). Die HRs bewegen sich jeweils eng um den Wert „1“, was auf eine Zufallsverteilung der verschiedenen Tumorarten hinweist (EMA, 2013)

<u>Aktualisierung der Analysen zum Auftreten von Blasentumoren</u>

Unter Dapagliflozin, einem anderen SGLT2-Inhibitor, wurde anfänglich ein numerischer Anstieg bei Fällen mit Blasenkarzinom beo-

bachtet. Aus diesem Grund hat Janssen-Cilag Blasentumor-Fälle unter Canagliflozin verfolgt und eine aktualisierte Analyse den regulatorischen Behörden zur Verfügung gestellt (Cut-off-Datum: 31. Dezember 2013, Abbildung 31, enthalten im EPAR zur mittlerweile zugelassenen Fixdosekombination Canagliflozin/Metformin, Vokanamet® (EMA, 2014)). Die Blasenkarzinom-Inzidenz war in den Canagliflozin-Studien niedrig und lag im erwarteten Rahmen: Es gab keine bedeutsame Abweichung bei der Inzidenz oder bei den Fällen pro Personenjahren zwischen Canagliflozin und den Vergleichsgruppen. Das 95%-Konfidenzintervall um den Unterschied zwischen den einzelnen Canagliflozin-Behandlungsgruppen (einschließlich Canagliflozin-Gesamt) und der gepoolten Kontrollgruppe ("Alle Nicht-Canagliflozin") schloss den Wert „0" ein (EMA, 2014). Alle Blasentumor-UEs in der Nicht-Canagliflozin-Gruppe traten unter Placebo auf (EMA, 2014). Janssen-Cilag wird das Auftreten von Blasenkarzinomen in laufenden und zukünftigen Studien weiter verfolgen.

	Cana 100 mg	Cana 300 mg	All Cana	All Non-cana	Cana 100 mg Minus All Non-cana	Cana 300 mg Minus All Non-cana	All Cana Minus All Non-cana
	N=3,139	N=3,506	N=6,645	N=3,640			
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	(95%CI)[a]	(95%CI)[a]	(95%CI)[a]
Number of subjects with bladder tumour	5 (0.16)	7 (0.20)	12 (0.18)	5 (0.14)	0.02 (-0.18; 0.23)	0.06 (-0.16; 0.28)	0.04 (-0.14; 0.22)

Abbildung 31: Inzidenz von Blasentumor-UEs nach Randomisierung im Canagliflozin Phase-III-Studienprogramm (Daten bis zum

	31. Dezember 2013) (EMA, 2014) Die Gesamt-Exposition bis zum 31. Dezember 2013 wird auf 5.824, 6.038 und 5.921 Personenjahre unter Canagliflozin 100 mg, unter Canagliflozin 300 mg und in der Nicht-Canagliflozin-Gruppe geschätzt. Daraus lassen sich 86, 116 und 84 Fälle pro 100.000 Personenjahre unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und in der Nicht-Canagliflozin-Gruppe ableiten (EMA, 2014). Da die Anzahl an Krebserkrankungen bei Diabetikern generell erhöht ist, wurde mittels einer Literatursuche die Inzidenzrate des Blasenkarzinoms untersucht. Das Ergebnis ergab eine Inzidenzrate mit einer Spanne von 40 und 140 pro 100.000 Personenjahre liegt. Alle drei aus dem Canagliflozin Phase-III-Studienprogramm errechneten Inzidenzraten für Blasenkarzinome liegen innerhalb dieser Spanne und überschreiten sie nicht. **Auch die EMA bestätigt im EPAR zur Fixkombination von Canagliflozin und Metformin: "The incidence of bladder cancer in the Canagliflozin trials was low and within the expected range; there was no meaningful difference in incidence or cases per subject years between the Canagliflozin and comparator groups."(EMA, 2014)** Es ist somit nicht von einem erhöhten Blasenkrebsrisiko unter einer Behandlung mit Canagliflozin auszugehen.	

	Fazit und Schlussfolgerung für die Nutzenbewertung Insgesamt ergibt sich aus dem klinischen Studienprogramm von Canagliflozin **keinerlei Hinweise, dass Canagliflozin mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert ist.** Insbesondere gibt es aus den klinischen Studien keine Hinweise auf u. a. eine erhöhte Inzidenz an Fällen mit Blasenkrebs. Die Blasenkarzinom-Inzidenz war in den Canagliflozin-Studien niedrig, lag im erwarteten Rahmen und es gab keine bedeutsame Abweichung bei der Inzidenz oder bei den Fällen pro Personenjahren zwischen Canagliflozin und den Vergleichsgruppen	Die Studienergebnisse der Studie DIA3009 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel stark verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann.
	12. Zusammenfassung Zusatznutzen gegenüber Metformin+Glimepirid: Canagliflozin hat einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Zweifachkombination mit Metformin In der Gesamtschau bestätigt sich der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Canagliflozin wie ihn Janssen-Cilag bereits im Dossier zu Canagliflozin gefordert hat. Die unten stehenden Tabellen zeigen die Ergebnisse zu den wichtigsten zusatznutzenrelevanten Endpunkten (Tabelle 30) und den daraus abgeleiteten Zusatznutzen (Tabelle 31). Zentral für den Zusatznutzen von Canagliflozin sind die **Vermeidung von Hypoglykämien (auch schweren Hypoglykämien)** und die therapeutisch relevante Verminderung von Gewicht. Dem steht	Siehe Anmerkungen zu den einzelnen Aspekten (1. bis 11.)

kein zusatznutzenrelevanter Schaden gegenüber. Es zeigte sich für die Gesamtrate aller Hypoglykämien, schwere, symptomatische, sowie symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Vorteil und **somit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Canagliflozin gegenüber der zVT Glimepirid**, da es sich um eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen handelt.

Tabelle 30: Effekte von Canagliflozin vs. Glimepirid in für die Nutzenbewertung zentralen Endpunkten (Janssen-Cilag GmbH, 2014a)

Endpunkte	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid OR [95% KI] Absolute Differenz[a] oder MW-Differenz [95% KI]	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid OR [95% KI], Absolute Differenz[a] oder MW-Differenz [95% KI]	Interpretation
Mortalität			
Gesamtrate 52 Wochen	0,34 [0,01;8,27], p=0,5044	2,07 [0,19;22,99], p=0,5528	Kein Unterschied
Gesamtrate 104 Wochen	3,04 [0,31;29,43], p=0,3365	2,07 [0,19;22,99], p=0,5527	Kein Unterschied

	Hypoglykämien			
	Schwere 52 Wochen	0,11 [0,01;0,86], p=0,0359 -2,70%	0,34 [0,09;1,26], p=0,1056	stat. sign. Vorteil Canagliflo-zin (100 mg) Kein Unter-schied (300 mg)
	Schwere 104 Wochen	0,20 [0,04;0,90], p=0,0363 -2,80%	0,10 [0,01;0,79], p=0,0287 -3,10%	stat. sign. Vorteil Canagliflo-zin
	Symptomati-sche+dokumentierte 52 Wochen	0,09 [0,04;0,19],p<0,0001 -21,70%	0,07 [0,03;0,16], p<0,0001 -22,30%	stat. sign. Vorteil Canagliflo-zin
	Symptomati-sche+dokumentierte 104 Wochen	0,09 [0,05;0,18], p<0,0001 -25,20%	0,06 [0,03;0,14], p<0,0001 -26,20%	stat. sign. Vorteil Canagliflo-zin
	Ausmaß der Blutzuckerkontrolle HbA_{1c}			
	HbA_{1c} MW-Differenz 52 Wochen	0,03 [-0,10;0,16], p=0,62	-0,10 [-0,23;0,03], p=0,1297	Kein Unter-schied
	HbA_{1c} MW-Differenz 104 Wochen	-0,24 [-0,41;-0,07], p=0,0059	-0,32 [-0,49;-0,14], p=0,0004	stat. sign. Vorteil Canagliflo-zin

	Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien			
	HbA_{1c} <7%+ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 52 Wochen	2,12 [1,51;2,99] p<0,0001 18,2%	2,43 [1,72;3,42] p<0,00001 21,5%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
	HbA_{1c} <7%+ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 104 Wochen	2,50 [1,72;3,64] p<0,00001 19%	3,10 [2,14;4,50] p<0,00001 24,2%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
	Gewichtsveränderung			
	MW-Differenz in kg 52 Wochen	-4,98 [-5,70;-4,26], p<0,0001	-5,23 [-5,96;-4,50], p<0,0001	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
	MW-Differenz in kg 104 Wochen	-4,72 [-5,63;-3,80], p<0,0001	-4,95 [-5,88;-4,023], p<0,0001	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
	Gewichtsverlust ≥10% 52 Wochen	13,52 [3,17;57,66], p=0,0004 8,20%	13,84 [3,25;59,04], p=0,0004 8,40%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
	Gewichtsverlust ≥10% 104 Wochen	24,78 [3,32;184,77], p=0,0017	27,79 [3,74;206,58], p=0,0012	stat. sign. Vorteil Canagliflo-

	7,80%	8,70%	zin	
Gewichtsverlust ≥5% 52 Wochen	13,02 [6,79;24,97], p<0,0001 30,90%	17,99 [9,41;34,42], p<0,0001 38,50%	stat. sign. Vorteil Canagliflo-zin	
Gewichtsverlust ≥5% 104 Wochen	9,94 [5,40;18,30], p<0,0001 28,00%	11,31 [6,15;20,79], p<0,0001 30,90%	stat. sign. Vorteil Canagliflo-zin	
Veränderung in BMI-Einheiten 52 Wochen	-1,78 [-2,04;-1,53] p<0,0001	-1,89 [-2,14;-1,63] p<0,0001	Stat. Sign. Vorteil Canagliflo-zin	
Veränderung in BMI-Einheiten 104 Wochen	-1,67 [-1,99;-1,35] p<0,0001	-1,77 [-2,10;-1,44] p<0,0001	Stat. Sign. Vorteil Canagliflo-zin	
Blutdruckveränderung				
Systolischer Blut-druck MW-Differenz in mmHg 52 Wochen	-1,98 [-4,04;0,078], p=0,0600	-3,75 [-5,85;-1,65], p=0,0005	Kein Unter-schied (100 mg) stat. sign. Vorteil Canagliflo-zin (300 mg)	
Systolischer Blut-druck MW-Differenz in mmHg	3,30 [-5,59;-1,01], p=0,0049	-3,84 [-6,17;-1,51], p=0,0014	stat. sign. Vorteil Canagliflo-	

104 Wochen			zin	
Diastolischer Blutdruck MW-Differenz in mmHg 52 Wochen	-0,60 [-1,92;0,72], p=0,3725	-1,76 [-3,10;-0,42], p=0,0103	Kein Unterschied (100 mg) stat. sign. Vorteil Canagliflozin (300 mg)	
Diastolischer Blutdruck MW-Differenz in mmHg 104 Wochen	-1,18 [-2,69;-0,32], p=0,1225	-1,47 [-3,01;-0,07], p=0,0614	Kein Unterschied	
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate 52 Wochen	1,17 [0,84;1,64], p=0,3537	1,39 [0,99;1,96], p=0,0601	Kein Unterschied	
Gesamtrate 104 Wochen	1,28 [0,90;1,81], p=0,1721	1,70 [1,18;2,45], p=0,0042 11,20%	Kein Unterschied (100 mg) stat. sign. Vorteil Glimepirid (300 mg)	
Schwerwiegende 52 Wochen	0,71 [0,31; 1,63], p=0,4211	0,88 [0,40; 1,94], p=0,7503	Kein Unterschied	
Schwerwiegende 104 Wochen	0,91 [0,48;1,71], p=0,7665	0,88 [0,47;1,67], p=0,7039	Kein Unterschied	

		Studienabbruch aufgrund UE 52 Wochen	0,80 [0,37;1,74], p=0,5738	1,41 [0,70;2,80], p=0,3340	Kein Unterschied	
		Studienabbruch aufgrund UE 104 Wochen	0,94 [0,47;1,91], p=0,8740	1,71 [0,91;3,21], p=0,0959	Kein Unterschied	
		Akutes Nierenversagen 52 Wochen	3,04 [0,12;75,00], p=0,4962	3,11 [0,13;76,62], p=0,4880	Kein Unterschied	
		Akutes Nierenversagen 104 Wochen	2,02 [0,18;22,42], p=0,5665	3,12 [0,32;30,18], p=0,3257	Kein Unterschied	
		Weibliche Genitalmykosen 52 Wochen	9,51 [2,79;32,43], p=0,0003 15,60%	14,67 [4,40;48,86], p<0,0001 22,80%	stat. sign. Vorteil Glimepirid	
		Weibliche Genitalmykosen 104 Wochen	10,59 [3,12;35,95], p=0,0002 17,20%	14,67 [4,40;48,86], p<0,0001 22,80%	stat. sign. Vorteil Glimepirid	
		Männliche Genitalmykosen 52 Wochen	18,32 [1,05;320,35], p=0,0464 5,40%	10,85 [0,58;203,44], p=0,1109	stat. sign. Vorteil Glimepirid (100 mg) Kein Unterschied (300 mg)	
		Männliche Genitalmykosen 104 Wochen	22,64 [1,31;390,02], p=0,0317 6,70%	10,86 [0,58;203,73], p=0,1107	stat. sign. Vorteil Glimepirid (100 mg) Kein Unterschied	

			(300 mg)
Harnwegsinfektionen 52 Wochen	1,44 [0,63;3,29], p=0,3918	1,58 [0,70;3,58], p=0,2730	Kein Unterschied
Harnwegsinfektionen 104 Wochen	1,68 [0,82;3,42], p=0,1548	1,63 [0,80;3,35], p=0,1804	Kein Unterschied
Osmotische Diurese 52 Wochen	5,28 [1,51, 18,44], p=0,0091 4,30%	5,78 [1,67, 20,07], p=0,0057 4,80%	stat. sign. Vorteil Glimepirid
Osmotische Diurese 104 Wochen	5,26 [1,51; 18,37], p=0,0093, 4,30%	5,78 [1,67;20,07],p= 0,0057 4,80%	stat. sign. Vorteil Glimepirid
Volumendepletion 52 Wochen	2,39 [0,61;9,35], p=0,2096	1,73 [0,41;7,32], p=0,4541	Kein Unterschied
Volumendepletion 104 Wochen	1,78 [0,52;6,15], p=0,3612	1,56 [0,44;5,59], p=0,4941	Kein Unterschied

a) Angabe der absoluten Differenz nur bei stat. sign. Ergebnissen
HbA_{1C}=Glykiertes Hämoglobin, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, OR=odds ratio, stat. sign.=statistisch signifikant, UE=unerwünschtes Ereignis, W=Woche

Tabelle 31: Gesamtschau des Zusatznutzens in einzelnen Endpunkten (Canagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin)

Endpunkt	**Quantifizierung**	**Wahrscheinlich-**

	des Zusatznutzens	keit
Hypoglykämien	Beträchtlich	Beleg
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien	Beträchtlich	Beleg
Gewichtsveränderung	Beträchtlich	Beleg
Blutdrucksenkung	Gering	Beleg
Unerwünschte Ereignisse	Kein Schaden	Beleg

13. Gesamtblick auf die Evidenz: Zusatznutzen aus direkter Vergleichsstudie gegen Sitagliptin ableitbar

Im Rahmen der Bewertung von Canagliflozin sollte nicht nur die direkte Evidenz im Vergleich zur zVT berücksichtigt werden, sondern die gesamte Studienlage beachtet werden. Es liegt für Canagliflozin neben der Studie DIA3009 im Vergleich zur zVT Glimepirid + Metformin zusätzliche Evidenz aus zwei aktiv-kontrollierten Studien gegenüber einer Therapie mit Zusatznutzen (Sitagliptin + Metformin) vor.

Sitagliptin als DPP-4-Inhibitor zur Therapie des T2DM wurde vom

	G-BA in der Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zugesprochen (G-BA, 2013c). Canagliflozin wurde in der Dualtherapie mit Metformin im Rahmen der Studie DIA3006 mit Sitagliptin + Metformin verglichen. Die Ergebnisse der DIA3006 sind im Dossier zu Canagliflozin ausführlich dargestellt und ein Zusatznutzen aus den Ergebnissen abgeleitet. Im Vergleich zu Sitagliptin in der Dualtherapie zeigte Canagliflozin in dem 100 mg-Studienarm eine vergleichbare Blutzuckerkontrolle wie Sitagliptin 100 mg und im 300 mg-Studienarm sogar eine Überlegenheit jeweils bei vergleichbaren Hypoglykämieraten zum Vergleichsarm. Darüber hinaus führten beide Canagliflozin-Stärken im Gegensatz zu Sitagliptin zusätzlich zu einer Gewichtsreduktion und einer moderaten Blutdrucksenkung. Es ergibt sich kein zusatznutzenrelevanter Nachteil von Canagliflozin im Vergleich zu Sitagliptin. Insbesondere zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (UE) und der UE, welche zu Studienabbruch führten Es zeigte sich kein Unterschied in der Lebensqualität (Janssen Research & Development, 2012a; Janssen-Cilag GmbH, 2014a). Die Vorteile einer Behandlung mit Canagliflozin + Metformin gegenüber Sitagliptin + Metformin sind der Gewichtsverlust und die Blutdrucksenkung. In der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse ergibt sich kein Schaden für Canagliflozin + Metformin. Es ergibt sich da-	Die Studie DIA3006 kann nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da die Kombination von Sitagliptin mit Metformin, wie sie im Vergleichsarm vorgesehen war, nicht der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

	mit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Sitagliptin + Metformin, unabhängig der von Canagliflozin verwendeten Wirkstärke. Da Sitagliptin + Metformin vom G-BA mit einem Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber SU + Metformin bewertet wurde und Canagliflozin + Metformin aus Sicht von Janssen-Cilag im Vergleich zu Sitagliptin auf Basis der Ergebnisse der DIA3006 einen Beleg auf einen geringen Zusatznutzen hat, liegt in der Konsequenz auch ein Zusatznutzen von Canagliflozin + Metformin im Vergleich zu SU + Metformin vor. Zusätzlich zu dieser vergleichenden Evidenz werden in einem bereits seit 2009 laufenden Langzeitstudienprogramm mit 3 unterschiedlichen großen Outcomestudien zur kardiovaskulären und renalen Langzeitsicherheit, die bereits 2017 erste Ergebnisse liefern werden, über 10.000 weitere Patienten untersucht (Abschnitt 14).	
	14. Langzeitevidenz aus seit 2009 laufendem Langzeitstudienprogramm (3 große Outcomestudien) bereits 2017 zu erwarten **Anmerkung IQWiG**	

S. 43, Z. 17-25	Unter dem Punkt „B*egründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen*“ bezieht sich das IQWiG wie folgt auf derzeit laufende Langzeit-Outcome-Studien mit Canagliflozin: „*Im Abschnitt … merkt der pU an, dass das langfristige kardiovaskuläre Profil von Canagliflozin derzeit in 2 weiteren placebokontrollierten Studien untersucht wird. Er bezieht sich dabei auf die beiden Studien CANVAS und CANVAS-R mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem erhöhtem kardiovaskulären Risiko. In diesen Studien wird Canagliflozin vs. Placebo zusätzlich zu einer stabilen blutzuckersenkenden Therapie (CANVAS) bzw. einer blutzuckersenden und einer kardiovaskulären Therapie (CANVAS-R) untersucht …Bis Ende 2017 sollen laut pU die Studie CANVAS beendet sein und für die Studie CANVAS-R erste Ergebnisse vorliegen.*“ **Stellungnahme Janssen-Cilag** Neben den erwähnten Studien CANVAS und CANVAS-R wurde im Jahr 2014 zusätzlich die CREDECNE-Studie zur Wirkung von Canagliflozin auf renale und kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und diabetischer Nephropathie initiiert. Janssen-Cilag möchte an dieser Stelle hervorheben, dass die Langzeit-Outcome-Studien zu makro- und mikrovaskulären End-	

	punkten zeitnah zum Abschluss der Phase-III-Studien bzw. zur Zulassung begonnen wurden. Im Folgenden werden die Studienziele und zeitlichen Rahmendaten der drei laufenden Studien (Abbildung 32) zusammenfassend dargestellt. **Rationale für die Durchführung von Langzeit-Outcome-Studien mit Canagliflozin** Die bisher verfügbaren Studienergebnisse aus klinischen Phase-III-Studien liefern überzeugende Hinweise für positive Effekte von Canagliflozin auf etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z.B. das Körpergewicht und den Blutdruck. Die Datenerhebung unter der Therapie mit Canagliflozin beschränkt sich hier auf Beobachtungszeiträume von bis zu zwei Jahren. Da makro- bzw. mikrovaskuläre Ereignisse/Komplikationen des T2DM häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten, wird das makrovaskuläre und mikrovaskuläre Profil von Canagliflozin im Langzeitverlauf zusätzlich in den drei folgenden laufenden Studien untersucht, wobei die CANVAS-Studie bereits vor Zulassung initiiert worden ist: (1) CANVAS-Studie (DIA 3008) (2) CANVAS-R Studie (DIA 4003) (3) CREDENCE-Studie	

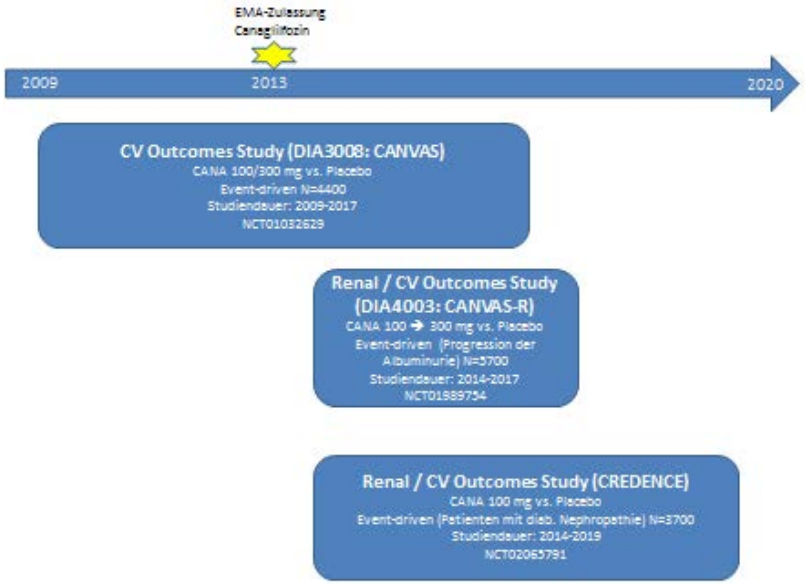


Abbildung 32: Übersicht zum breitem Langzeitstudienprogramm mit Canagliflozin mit Datenerhebungen u.a. zu makro / mikro-vaskulären / renalen Endpunkten

CANVAS-Studie (DIA3008)

Titel: Eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, in Parallel-gruppen durchgeführte, placebokontrollierte Studie zur Wirkung von

	Canagliflozin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus-Typ-2 (Die CANVAS-Studie (Janssen Research & Development, 2011)) CANVAS ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, in 3 Parallelgruppen durchgeführte Multicenterstudie mit adaptivem Design. Beurteilt werden die Sicherheit und Verträglichkeit (inklusive Nierenverträglichkeit) und das kardiovaskuläre Risiko unter einer Behandlung mit Canagliflozin plus Standardtherapie im Vergleich zu Placebo plus Standardtherapie. An der Studie nehmen Patienten mit T2DM teil, die mit einer großen Bandbreite verschiedener Antidiabetika behandelt werden und deren Anamnese eine kardiovaskuläre Erkrankung aufweist oder bei denen ein hohes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht. Es wurden rund 4.400 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in eine der drei folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg oder Placebo. Der Patientenabschluss ist abgeschlossen. Die CANVAS-Studie ist Teil kardiovaskulärer Metaanalysen im Rahmen des Zulassungsprozesses von Canagliflozin (geplante sequenzielle Analysen: 95%-CI Hazard Ratio <1,8 bei Filing, <1,3 Post-Filing innerhalb von 4 Jahren nach Zulassung). Folgende Studienziele wurden für die CANVAS-Studie präspezifiziert:	

	<u>Primäre Ziele</u> Bei Patienten mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle, deren Anamnese eine kardiovaskuläre Erkrankung aufweist oder bei denen ein hohes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht: • Beurteilung der Wirkung von Canagliflozin plus Standardtherapie gegenüber Placebo plus Standardtherapie im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko. Die Wirksamkeit wird anhand der HR (Hazard Ratio) für einen kombinierten Endpunkt (MACE einschließlich kardiovaskulärer Tod, nicht tödlich verlaufender Myokardinfarkt [MI] und nicht tödlich verlaufender Schlaganfall) gemessen. • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin plus Standardtherapie im Vergleich zu Placebo plus Standardtherapie. <u>Sekundäre Ziele</u> Bei Patienten mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle, deren Anamnese eine kardiovaskuläre Erkrankung aufweist oder bei denen ein hohes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht: • Beurteilung der Wirkung von Canagliflozin plus Standardthera-	

	pie gegenüber Placebo plus Standardtherapie im Hinblick auf: • die Beta-Zellfunktion (nüchtern; homöostatisches Modell [HOMA]-B, Proinsulin/Insulin-Verhältnis) • die Progression der Albuminurie (Anstieg ≥1 Stufe, d. h. von keiner Albuminurie zur Mikro- oder Makro-Albuminurie oder von der Mikro- zur Makro-Albuminurie) • das Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Urin (UACR) • die Nierenfunktion anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) • Beurteilung der Wirkung von Canagliflozin gegenüber Placebo im Hinblick auf weitere Parameter: • die glykämische Wirksamkeit (Hämoglobin A1C [HbA1C] und Nüchtern-Plasma-Glukose [FPG]) • das Körpergewicht • den Blutdruck (systolisch und diastolisch) • die Nüchtern-Plasma-Lipidwerte (Triglyzeride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Gesamt-Cholesterin und Verhältnis von LDL-C zu HDL-C). Die CANVAS-Studie wurde im Jahr 2009 initiiert. Abschließende Ergebnisse liegen voraussichtlich im Jahr 2017 vor.	

	CANVAS-R Studie (DIA 4003) Titel: Eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie im Parallelgruppendesign zu den Effekten von Canagliflozin auf renale Endpunkte bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ("CANVAS-R") (Janssen Research & Development, 2013b) CANVAS-R ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Parallelgruppenstudie, in der die Effekte von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo auf die Progression der Albuminurie ermittelt werden. Letztere gilt als wichtiger intermediärer Marker für eine Nierenschädigung und für die Progression der diabetischen Nephropathie. Die klinische Prüfung wird bei Patienten mit T2DM durchgeführt, die eine Standardbehandlung gegen eine die Hyperglykämie und gegen kardiovaskuläre Risikofaktoren erhalten. Weitere Einschlusskriterien sind u. a. kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte oder ein hohes Risiko dafür. Die Patienten werden im Verhältnis 1:1 in eine der folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: Canagliflozin (100 mg/Tag bis Woche 13, ab Woche 13 Erhöhung der Dosis auf 300 mg nach Ermessen des Prüfarztes) oder Placebo. Es ist geplant, ca. 5.700 Patienten für die klinische Prüfung zu rek-	

	rutieren. Die letzte Visite erfolgt, wenn der zuletzt randomisierte Patient ca. 78 Wochen nachbeobachtet wurde oder wenn 688 MACE-Ereignisse (d.h. kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) in der CANVAS- und der CANVAS-R (DIA4003)-Studie akkumuliert sind. Folgende Studienziele wurden für die CANVAS-R Studie präspezifiziert: <u>Primäres Ziel</u> Bei Patienten mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle, deren Krankengeschichte eine kardiovaskuläre Erkrankung aufweist oder bei denen ein hohes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht und die eine Standardbehandlung gegen die Hyperglykämie und das erhöhte kardiovaskuläre Risiko erhalten: • Beurteilung der Wirkung von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo auf die Progression der Albuminurie. <u>Sekundäre Ziele</u> Bei Patienten mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle, deren Krankengeschichte eine kardiovaskuläre Erkrankung aufweist oder bei denen ein hohes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht und die eine Standardbehandlung gegen die Hyperglykämie und das erhöhte kardiovaskuläre Risiko erhalten:	

	• Beurteilung der Wirkung von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo auf die Regression einer Albuminurie. • Beurteilung der Wirkung von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). • Beurteilung der Wirkung von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo auf den Urin-Albumin/Kreatinin-Quotienten (UACR). • Beurteilt werden Veränderungen zwischen Baseline und dem letzten Wert nach Abschluss der Behandlung ca. 30 Tage nach Absetzen der Prüfmedikation. <u>Exploratorische Ziele</u> Bei Patienten mit T2DM und unzureichender glykämischer Kontrolle, deren Krankengeschichte eine kardiovaskuläre Erkrankung aufweist oder bei denen ein hohes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht und die eine Standardbehandlung gegen die Hyperglykämie und das erhöhte kardiovaskuläre Risiko erhalten: • Beurteilung der Wirkung von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo auf die eGFR, ermittelt anhand eines Zwischen-Gruppen-Vergleichs der eGFR-Veränderungen unter Verwendung aller Messwerte (erste Messung unter Behandlung bis zur abschließenden Messung unter Behandlung).	

	• Veränderung des HbA_{1c}. <u>Sicherheitsziel</u> • Die kardiovaskulären Sicherheitsdaten werden mit den Daten aus CANVAS (s.o.) in einer vorab spezifizierten Metaanalyse kombiniert. Die CANVAS-R Studie wurde im Jahr 2014 initiiert. Abschließende Ergebnisse liegen voraussichtlich im Jahr 2017 vor. **CREDENCE-Studie** Titel: Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie zur Wirkung von Canagliflozin auf renale und kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und diabetischer Nephropathie (Janssen Research & Development, 2013a) CREDENCE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie. Es ist geplant, ca. 3.700 Patienten für die Studie zu rekrutieren. Die CREDENCE-Studie prüft potenzielle nephroprotektive bzw. vaskuloprotektive Wirkungen von Canagliflozin 100 mg. Eingeschlossen werden Patienten mit T2DM und einer chronischen Nie-	

	renerkrankung (CKD Stufe 2 oder 3, Makroalbuminurie, eGFR ≥30 und <90 ml/min/1,73 m^2, UACR >300 mg/g und ≤5000 mg/g), die bereits eine Standardbehandlung erhalten, inkl. maximal tolerierter Tagesdosis eines Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmers (ACE-Hemmer) oder Angiotensin-Rezeptorblockers (ARB). Die 100-mg-Dosis von Canagliflozin wurde für diese Studie auf Basis der klinischen Wirkung von Canagliflozin 100 mg auf die Verringerung der Makroalbuminurie bzw. dem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Personen mit einer eGFR ≥30 und <90 ml/min/1,73 m^2 im Phase-III-Entwicklungsprogramm gewählt. Weitere Gründe sind die zu erwartende Blutdrucksenkung sowie Sicherheitsaspekte (z. B. Volumenmangel) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Hier zeigte die 100 mg Dosierung Vorteile gegenüber Canagliflozin 300 mg. Folgende Studienziele wurden für die CREDENCE-Studie präspezifiziert: <u>Primäres Ziel</u> Bei Patienten mit T2DM und CKD (Stufe 2 oder 3, Makroalbuminurie, eGFR ≥30 und <90 ml/min/1,73 m^2, UACR >300 mg/g und ≤5000 mg/g), die bereits eine Standardbehandlung erhalten: • Beurteilung der Wirksamkeit von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo auf die Verringerung des kombinierten Endpunkts	

	„Endstadium einer Nierenerkrankung (ESRD), Verdoppelung des Serum-Kreatinins und renal oder kardiovaskulär bedingter Tod. <u>Sekundäre Ziele</u> Bei Patienten mit T2DM und CKD (Stufe 2 oder 3, Makroalbuminurie, eGFR ≥30 und <90 ml/min/1,73 m^2, UACR >300 mg/g und ≤5000 mg/g), die bereits eine Standardbehandlung erhalten: Beurteilung der Wirksamkeit von Canagliflozin auf • den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt „kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bzw. instabiler Angina pectoris, • den kombinierten renalen Endpunkt „Endstadium einer Nierenerkrankung (ESRD), Verdopplung des Serum-Kreatinins und renal bedingter Tod“ • den Endpunkt „Tod“ (alle Ursachen). <u>Explorative Ziele</u> Bei Patienten mit T2DM und CKD (Stufe 2 oder 3, Makroalbuminurie, eGFR ≥30 und <90 ml/min/1,73 m^2, UACR >300 mg/g und ≤5000 mg/g), die bereits eine Standardbehandlung erhalten: Beur-	

	teilung der Wirksamkeit von Canagliflozin auf • den kombinierten Endpunkt „Endstadium einer Nierenerkrankung (ESRD) und renal oder kardiovaskulär bedingter Tod, • einzelne Komponenten renaler und kardiovaskulärer Endpunkte (ESRD, Verdopplung des Serum-Kreatinins, renal bedingter Tod, kardiovaskuläre bedingter Tod, nicht-tödlicher/tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher/tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bzw. instabiler Angina pectoris) • die Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) über die Zeit • die Veränderung des Urin-Albumin/Kreatinin-Quotienten (UACR) über die Zeit <u>Sicherheitsziel</u> Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin. Die CREDENCE-Studie wurde ebenfalls im Jahr 2014 initiiert. Abschließende Ergebnisse liegen voraussichtlich im Jahr 2019 vor. **Fazit und Schlussfolgerung für die Nutzenbewertung**	

	Für den SGLT2-Inihibtor Canagliflozin wurde zeitnah zum Abschluss der Phase-III-Studien bzw. zur Zulassung ein breit angelegtes Langzeit-Outcome-Studienprogramm mit einer großen Patientenzahl initiiert. Die laufenden Langzeit-Outcome-Studien (CANVAS, CANVAS-R, CREDENCE) untersuchen patientenrelevante makrovaskuläre und mikrovaskuläre/renale klinische Endpunkte. Unter anderem werden die Studien die Frage beantworten, ob und in welchem Ausmaß die unter Canagliflozin beobachteten günstigen kardiometabolischen Effekte (z.B. Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung) zu einer Verbesserung des klinischen Outcomes beitragen. Ebenso wird das mikrovaskuläre bzw. renale Outcome unter einer Langzeitbehandlung mit Canagliflozin detailliert adressiert. Abschließende Ergebnisse aus den Langzeit-Outcome-Studien werden im Jahr 2017 (CANVAS, CANVAS-R) und 2019 (CREDENCE) erwartet. Aus Sicht von Janssen-Cilag werden die laufenden Langzeit-Outcome-Studien mit Canagliflozin besonders detaillierte Ergebnisse zur Wirksamkeit von Canagliflozin auf makrovaskuläre und mikrovaskuläre bzw. renale Endpunkte in der T2DM Patientenpopulation liefern bzw. weitere Erkentnisse zum Sicherheitsprofil von Canagliflozin darstellen.	Langzeitdaten für Canagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, zum Risiko für maligne Tumore und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

	15. Therapeutischer Bedarf und Einordnung in den Kontext der Behandlung von Typ-2-Diabetes	
S. 60, Z. 2-6	**Anmerkung IQWiG** *„Der pU gibt an, dass Canagliflozin eine therapeutische Verbesserung mit sich bringe, da der Blutdruck unter der Therapie gesenkt werden könne. Daneben leiden bisher behandelte Patienten mit Diabetes mellitus-Typ-2 insbesondere unter Gewichtszunahme und Hypoglykämien. Verbesserungen in diesen Bereichen durch Canagliflozin steigern laut pU das Wohlbefinden der Patienten und damit auch die Therapieadhärenz.“*	
	Stellungnahme Janssen-Cilag Die Darstellung des IQWiG zum therapeutischen Bedarf für die Therapie mit Canagliflozin ist dem Mehrwert von Canagliflozin und der Einordnung von Canagliflozin in die Therapieabfolge bei T2DM nicht angemessen. Generell ist der insulinunabhängige Wirkmechanismus zur Blutzuckerkontrolle beim T2DM von Canagliflozin als SGLT2-Inhibitor hervorzuheben, welcher zu neuartigen Einsatzmöglichkeiten von Canagliflozin in der Therapie des T2DM führt. Bisherige medika-	

	mentöse Therapieansätze sind direkt (SU bzw. Insulin) oder indirekt (DPP-4 und GLP1) von der Insulinsekretion bzw. der Insulinwirkung abhängig. Zudem führen direkt insulinabhängige Therapien häufig, insbesondere bei Sulfonylharnstoff (SU), zu therapiebedingten Gewichtszunahmen und Unterzuckerungen (Hypoglykämien). Demgegenüber werden die Effekte von Canagliflozin insulinunabhängig erreicht, d.h. die Substanz wirkt beim T2DM unabhängig von der Betazellfunktion, der Betazellmasse oder der Insulinsensitivität (Nomura et al., 2010). Unter der Behandlung mit Canagliflozin wird eine effektive Blutzuckerkontrolle mit einem geringen intrinsischen Hypoglykämierisiko erzielt, eine Gewichtsabnahme bewirkt und der Blutdruck der Patienten moderat gesenkt (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013). Diese Effekte wurden gegenüber der zVT Glimepirid + Metformin nachgewiesen (Janssen-Cilag GmbH, 2014a). Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Canagliflozin wurden darüber hinaus auch in zwei weiteren aktiv-kontrollierten Studien gegenüber Sitagliptin als Therapie mit Zusatznutzen untersucht (siehe Abschnitt 13). Zusätzlich zu dieser vergleichenden Evidenz, werden in einem bereits seit 2009 laufenden Langzeitstudienprogramm, mit 3 großen Outcomestudien, zur kardiovaskulären und renalen Langzeitsicherheit, die bereits 2017 erste Ergebnisse liefern werden, über 10.000 weitere Patienten	

	untersucht (siehe Abschnitt 14). Im Rahmen des bestehenden Therapiealgorithmus gibt es Patienten, die von der Therapie mit Canagliflozin besonders profitieren. Durch den insulinunabhängigen Wirkmechanismus kann Canagliflozin in allen Stadien der Erkrankung bei ansonsten schwer therapierbaren Patienten eingesetzt werden, die durch andere Antidiabetika nicht mehr ausreichend behandelbar sind (Rothenberg et al., 2010; Polidori et al., 2012a; Polidori et al., 2012b). Patienten profitieren unabhängig vom Stadium der Erkrankung von diesem Wirkmechanismus, der sich nicht an der noch vorhandenen Restfunktion der Betazellen des Pankreas orientiert. Da die Behandlungsziele gemäß der NVL-Leitlinie individuell mit dem Patienten festgelegt werden (BÄK et al., 2013b), gibt es in allen Therapiestufen für spezifische Patientengruppen mit entsprechenden individuellen Zielen einen Mehrwert durch die Behandlung mit Canagliflozin. Canagliflozin besitzt auf Basis der Definitionen in der G-BA Verfahrensordnung einen Mehrwert in den Fällen, in denen ein Zusatznutzen gegenüber der zVT belegt ist oder in denen die zVT nicht geeignet ist und Canagliflozin den therapeutischen Bedarf deckt. Über den Zusatznutzen von Canagliflozin wird der G-BA im September 2014 beschließen. Der G-BA hat bereits solche Fälle beschrieben, in welchen darüber hinaus die zVT ungeeignet ist und daher ein therapeutischer Bedarf für eine Therapiealternative existiert:	

	Für eine Dualtherapie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin sind laut G-BA hypoglykämiegefährdete Patienten mit niedrigen HbA_{1c}-Zielwerten geeignet, die aufgrund der im Vergleich zu SU geringeren Hypoglykämierate von Sitagliptin bei insgesamt geringen, statistisch nicht unterschiedlichen Raten für schwere Hypoglykämien von der Behandlung mit Sitagliptin profitieren können (G-BA, 2010). Eine normnahe Einstellung der Blutglukose, d.h. ein niedriger HbA_{1c}-Zielwert, ist entsprechend der 20. Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV) für die Patienten anzustreben, für welche die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen das Ziel der Therapie ist (G-BA, 2009). Das Therapieziel ist insbesondere für die Patienten von besonderer Bedeutung, die noch keine mikrovaskulären Komplikationen hatte. Diese Gruppe ohne bekannte Komplikationen beinhaltet insbesondere jüngere Patienten, die noch eine relativ kurze Diabeteshistorie haben. Aufgrund des jungen Alters und der fehlenden Komplikationen wird es sich in dieser Gruppe hauptsächlich um berufstätige Personen handeln. Bei einer Hypoglykämiegefährdung, wie sie sich insbesondere bei niedrigem HbA_{1c}-Zielwert und gleichzeitigem Einsatz von Medikamenten mit bekanntem Hypoglykämierisiko wie SU ergibt, stellt die Therapie mit SU + Metformin keine geeignete Therapie für diese	

	Patientenpopulation dar. Eine Therapie mit Canagliflozin + Metformin ist mit einer zu DPP-4-Inhibitoren vergleichbaren Blutzuckerkontrolle und einem geringem intrinsischen Hypoglykämierisiko verbunden und stellt somit neben den DPP-4-Inhibitoren eine geeignete Therapiealternative auf der gleichen Therapiestufe dar. In der Subgruppenanalyse der Studie DIA3009 im Dossier zu Canagliflozin wurde auch gezeigt, dass jüngere übergewichtige Patienten (Subgruppe „Alter <55 Jahre und BMI ≥30“) von einer Behandlung mit Canagliflozin besonders stark profitieren. Diese Patienten gehören auch zu der Gruppe, für die eine Vermeidung mikrovaskulärer Komplikationen aufgrund ihres jungen Alters sinnvoll ist. Zu den Fällen, in denen die zVT bestehend aus SU + Metformin, laut G-BA nicht geeignet ist, zählt auch der Ersatz einer intensivierten Insulintherapie durch eine Basalinsulin unterstützte orale Therapie (BOT) mit einem Gliptin, wenn der Patient für die Intensivierung der Insulintherapie nicht geeignet ist und eine BOT mit Metformin und/oder SU nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt bzw. diese Wirkstoffe wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden können (G-BA, 2010). In diesen Fällen kommt eine alternative Vergleichstherapie, wie in diesem Beispiel eine BOT mit einem Gliptin, in Frage. Da Canagliflozin auf Basis der Ergebnisse der DIA3006 im Canagliflozin-Dossier einen Beleg auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sitagliptin	

	hat, könnte auch Canagliflozin eingesetzt werden, wenn die individuellen Therapieziele des Patienten durch Canagliflozin am besten erreicht werden. Darüber hinaus reicht auch eine BOT mit einem Gliptin nicht dauerhaft zur Blutzuckerkontrolle aus: Wenn die Betazellfunktion des Pankreas weitgehend erschöpft ist, sind auch Funktion und Wirkung der indirekt insulinabhängigen Therapien (DPP-4-Inhibitoren und GLP1-Agonisten) herabgesetzt bzw. nicht mehr adäquat gegeben. Da aber die Wirkung von Canagliflozin weder direkt noch indirekt von der Betazellfunktion des Pankreas abhängt, sondern insulinunabhängig wirkt, ist eine Blutzuckerkontrolle auch in diesen Fällen gegeben. Canagliflozin bietet daher eine neuartige Option in der BOT. In diesem Stadium der Therapie gibt es in der BOT bzw. als Alternative zur intensivierten Insulintherapie bisher keine standardmäßig eingesetzte Therapiealternative. Auch wenn nicht in allen der beschriebenen Fälle Studienergebnisse zur Nutzenbewertung von Canagliflozin vorliegen, gibt es in den verschiedenen Therapiestufen eine medizinische Bedeutung von Canagliflozin bzw. einen therapeutischen Bedarf, welcher durch Canagliflozin gedeckt werden kann. **Fazit und Schlussfolgerung für die Nutzenbewertung**	

	Zur Nutzenbewertung von Canagliflozin müssen deshalb die Aussagen des IQWiG zu den Angaben der Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Canagliflozin korrigiert werden. Canagliflozin bietet durch seinen vollständig insulinunabhängigen Wirkmechanismus eine therapeutische Verbesserung für Patienten in allen Stadien der Therapie, die mit einem insulinabhängigen Therapieprinzip unzureichend behandelt sind. Wenn die Insulinsekretion der Betazellen des Pankreas nicht mehr ausreicht oder die Insulinwirkung nachlässt, kann eine Blutzuckerkontrolle bei einem geringen intrinsischen Hypoglykämierisiko besser über den insulinunabhängigen Wirkmechanismus von Canagliflozin gewährleistet werden. Die Patienten profitieren zudem von dem signifikanten Gewichtsverlust durch die erhöhte Glukoseausscheidung, da Übergewicht ein wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung des T2DM ist. Die Erhöhung der renalen Glukoseausscheidung durch Canagliflozin geht darüber hinaus mit einer leichten osmotischen Diurese und einer verstärkten Natriumexkretion einher, die für den Patienten mit einer moderaten Blutdruckreduktion verbunden ist. Dies ist deshalb vorteilhaft, da T2DM ist häufig mit Bluthochdruck assoziiert ist, welcher ein bedeutender Faktor für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen ist. Canagliflozin besitzt auf Basis der Definitionen der G-BA Verfahrensordnung einen Mehrwert in den Fällen, in denen ein Zusatznut-	

	zen gegenüber der zVT belegt ist oder in denen die zVT nicht geeignet ist und Canagliflozin den therapeutischen Bedarf deckt. Der G-BA hat für Gliptine (speziell für Sitagliptin) in der Dualtherapie mit Metformin und in der BOT zwei Therapiesituationen beschrieben, in denen Gliptine geeignet zur Behandlung des T2DM sind. Da Canagliflozin gemäß den Ergebnissen der Studie DIA3006 im Canagliflozin-Dossier einen Beleg auf einen geringen Zusatznutzen zu Sitagliptin hat, könnte es bei entsprechenden individuellen Therapiezielen der Patienten ebenfalls in diesen Konstellationen eingesetzt werden. Wenn die Betazellfunktion des Pankreas im Verlauf der Erkrankungsdauer weitgehend erschöpft ist, kann ein Gliptin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle mehr erzielen und Canagliflozin ist eine neuartige Therapiealternative in der BOT bei Patienten, die nicht für eine intensivierte Insulintherapie in Frage kommen. In diesem Stadium gibt es keine standardmäßig eingesetzte Therapiealternative.	
	16. Patientengruppe, für die Sulfonylharnstoff ungeeignet ist, ist abgrenzbar **Anmerkung IQWiG**	

S. 10 Z. 23-28	*„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.*"	
S. 35 Z. 17-36 und S. 36 Z.1-6	***„Angabe einer alternativen Vergleichstherapie des pU*** *Der pU benennt Sitagliptin plus Metformin als alternative Vergleichstherapie und geht damit über die Festlegung des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]) hinaus. Aus Sicht des pU ist die alternative zweckmäßige Vergleichstherapie erforderlich, da es eine spezielle Patientenpopulation gibt, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nicht anwendbar ist. Der pU sieht die fehlende Eignung für eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen durch das seiner Ansicht nach erhöhte Risiko von Hypoglykämien gegeben, welches zu einer Eigen- oder Fremdgefährdung führe. Von dieser Gefährdung seien insbesondere ältere, allein lebende Menschen*	

	und Patienten betroffen, die aufgrund ihres Berufs nicht die Möglichkeit haben, eine regelmäßige und auf die verabreichte Sulfonylharnstoffmenge abgestimmte Nahrungsaufnahme zu gewährleisten. Für letztere sei eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zwar laut Fachinformation nicht strikt ausgeschlossen, jedoch nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis nicht zu empfehlen und damit nicht zweckmäßig, da Therapiealternativen – wie Canagliflozin und den aus Sicht des pU auf der gleichen Stufe der Therapieeskalation stehenden DPP-4-Inhibitoren – mit geringerem oder keinem intrinsischen Hypoglykämierisiko verfügbar seien.“	
S. 35 Z. 33-36; S. 36, Z. 1-2	„*Darüber hinaus macht der pU keine Angaben dazu, ob in der von ihm eingeschlossenen Studie DIA3006 zum Vergleich von Canagliflozin plus Metformin mit Sitagliptin plus Metformin ausschließlich Patienten eingeschlossen waren, bei denen Sulfonylharnstoffe aus den von ihm genannten Gründen nicht eingesetzt werden können*.“ „*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 Sulfonylharn-*	

	stoff als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage. Der Abgrenzung dieser Teilpopulation innerhalb des Anwendungsgebiets von Canagliflozin plus Metformin wird deshalb nicht gefolgt.“ **Stellungnahme Janssen-Cilag** Janssen-Cilag teilt die Auffassung des IQWiG nicht, und sieht in der Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (SU) aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos der SU ungeeignet ist und daher eine alternative Vergleichstherapie erfordert, eine klar abgrenzbare Teilpopulation. Die Therapie mit Metformin + Sitagliptin sollte für diese Patienten als alternative Vergleichstherapie anerkannt werden. Janssen-Cilag hat im Dossier in Modul 3B im Anwendungsgebiet Metformin + Canagliflozin in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, dass für Patienten, für die eine Eigen- oder Fremdgefährdung durch das erhöhte Hypoglykämierisiko bei der Behandlung mit SU besteht, eine Therapie mit SU nicht zweckmäßig erscheint. Der G-BA hat diese Patientenpopulation definiert. Nach dieser De-	

	finition handelt es sich hierbei um hypoglykämiegefährdete Patienten mit niedrigen HbA_{1c}-Zielwerten, die aufgrund der im Vergleich zu SU geringeren Hypoglykämierate von Sitagliptin bei insgesamt geringen, statistisch nicht unterschiedlichen Raten für schwere Hypoglykämien von der Behandlung mit Sitagliptin profitieren können. Für diese ist eine SU-Therapie nicht geeignet und sie sollen stattdessen mit Sitagliptin + Metformin behandelt werden (G-BA, 2010). Ein niedriger HbA_{1c}-Zielwert, d.h. eine normnahe Einstellung der Blutglukose, ist entsprechend der 20. Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV) für die Patienten anzustreben, für welche die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen das primäre Therapieziel ist (G-BA, 2009). Dieses Therapieziel ist insbesondere für die Patienten von besonderer Bedeutung, die in ihrem bisherigen Krankheitsverlauf noch keine mikrovaskulären Komplikationen hatten. Annäherungsweise lässt sich diese Population auf Basis der TEMPO-Studie, einer prospektiven Beobachtungsstudie zur Erfassung der medizinischen und ökonomischen Daten von ambulanten diabetologischen Schwerpunkteinrichtungen in Deutschland, quantifizieren (Bierwirth et al., 2003). In einem Zeitraum von über 12 Monaten wurden hierbei sämtliche Diabetespatienten in den teilnehmenden Einrichtun-	

	gen dokumentiert (Bierwirth et al., 2003). Die Studienpopulation umfasst 6.534 Patienten, wovon 47,7% männlich und 52,3% weiblich waren. 80,3% dieser Patienten waren Typ-2-Diabetiker (Bierwirth et al 2003), von denen wiederum 35,2% bisher weder mikro- noch makrovaskuläre Komplikationen hatten und 12,9% ausschließlich an makrovaskulären Komplikationen litten (Bierwirth et al., 2003). Die erstgenannte Gruppe ohne bekannte Komplikationen besteht hauptsächlich aus jüngeren Patienten, die bisher eine relativ kurze Diabeteshistorie haben. Aufgrund des vergleichsweise jungen Alters und der fehlenden Komplikationen wird es sich hierbei vermutlich hauptsächlich um berufstätige Personen handeln. Im Dossier hat Janssen-Cilag diese Gruppe als Patienten, die nicht für eine SU-therapie geeignet sind, beschrieben, für den Fall dass sie aufgrund ihres Berufs nicht regelmäßig essen können und somit ein höheres Hypoglykämierisiko haben. Dies ist beispielsweise der Fall bei der Arbeit in Schutzkleidung oder wenn unter starkem Zeitdruck gearbeitet wird (Rettungsdienst, Feuerwehr, Paketzustellung etc.) (Rinnert, 2011). Aufgrund einer Fremdgefährdung durch eine mögliche Hypoglykämie wurden im Dossier außerdem Personen als ungeeignet für eine SU-Therapie beschrieben, wenn deren Arbeit das Führen von Kraftfahrzeugen oder Maschinen einschließt (z.B.	

	Personen- oder Güterbeförderung, Seeschifffahrt, Polizei, Gesundheitswesen) oder in gefährlicher Umgebung wie im Bergbau oder mit gesundheitsschädlichen Substanzen (z.B. Chemie-Branche) gearbeitet wird. Im Rahmen einer weiteren Analyse der im Dossier ausführlich beschriebenen Krankenkassendatenanalyse (siehe Canagliflozin-Dossier Modul 3B, 3.2.3) von Sittig & Friedel sind 36% der Typ-2-Diabetiker berufstätig, von denen 83% pflicht- oder freiwillig Versicherte sind und 17% eine Versicherung als Auszubildende oder Studenten abgeschlossen haben (Sittig und Friedel, 2013). Diese Größenordnung von 36% der T2DM Patienten in dieser Studie deckt sich mit dem Ergebnis der TEMPO-Studie und bestätigt daher die Vermutung,, dass eine hohe Überschneidung zwischen den aus beruflichen Gründen Hypglykämie-gefährdeten Diabetikern und den Diabetikern ohne vorherige mikrovaskuläre Komplikationen vorliegt. Bei einer Hypoglykämiegefährdung, wie es sich insbesondere bei niedrigem HbA_{1c}-Zielwert und gleichzeitigem Einsatz von Medikamenten mit bekanntem Hypoglykämierisiko wie SU ergibt, stellt die Therapie mit Metformin + SU keine geeignete Therapie für diese Patientenpopulationen dar. Eine Therapie mit Metformin + Canag-	

	liflozin ist mit einem geringerem intrinsischen Hypoglykämierisiko verbunden und stellt somit neben den DPP-4-Inhibitoren eine geeignete Therapiealternative auf dergleichen Therapiestufe dar. **Fazit und Schlussfolgerung für die Stellungnahme:** Die Population, die aufgrund eines niedrigen HbA_{1c}-Zielwerts zur Vermeidung mikrovaskulärer Komplikationen unter SU ein erhöhtes Hypoglykämierisiko hat und daher für eine SU-Therapie ungeeignet ist, lässt sich abgrenzen und die Größe der Population kann auf Basis der TEMPO-Studie beschrieben werden: 48,1% (35,2% + 12,9%) der Typ-2-Diabetiker sollten mikrovaskuläre Komplikationen vermeiden und sind damit einem erhöhten Hypoglykämierisiko unter einer SU-Therapie ausgesetzt. Für diese Patienten sollte daher wie im Dossier beschrieben Metformin + Sitagliptin als zusätzliche alternative Vergleichstherapie berücksichtigt werden, da sie für eine SU-Therapie nicht geeignet sind. Die zusätzliche alternative Vergleichstherapie Metformin + Sitagliptin sollte anerkannt und die im Dossier dargestellten Ergebnisse des direkten Vergleichs Metformin + Canagliflozin gegenüber Metformin + Sitagliptin aus der Studie DIA3006 sollten berücksichtigt werden.	

S. 63 Z. 19-20	**17. Patientenzahlen** **Anmerkung IQWiG** „*Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Gesamtgröße der Zielpopulation höher liegt als vom pU angegeben.*“ **Stellungnahme Janssen-Cilag** Diese Einschätzung des IQWiG teilt Janssen-Cilag nicht. Eine neue Veröffentlichung zur Arzneimittelverordnung des Bundesversicherungsamts (BVA und Petersen, 2014) aus dem Jahr 2014 berichtet Zahlen zur Prävalenz und Therapiequote aus dem Jahr 2011 basierend auf Daten aller GKV Versicherten. Diese stützten die von der Janssen-Cilag im Dossier herangezogenen Zahlen. Gemäß der Herangehensweise dieser Veröffentlichung des BVA gibt es unter den ca. 70 Millionen gesetzlich Versicherten eine Anzahl von 6.986.561 Patienten mit einer Diabetes Diagnose (100%	

der Diabetiker). Das BVA ermittelte eine Anzahl „Plausibel kodierter Diabetes mellitus-Typ-2“ (Gruppe 2) (E11, E11 und E14 keine E10, E12, E13) in Höhe von 5.086.266 Patienten (72,8% aller Diabetiker). Ferner gibt es Angaben zu „Plausibel nicht näher bezeichnetem Diabetes“ (Gruppe 3) (E14 keine E10-13) in Höhe von 608.641 (8,71% aller Diabetiker). Diese beiden Gruppen haben eine Schnittmenge (E14), die der Größe nach aber nicht quantifiziert worden ist.

In Gruppe 2 „Plausibel kodierter Diabetes mellitus-Typ-2“ beläuft sich die Therapiequote auf 61,06%. 9,78% werden mit oralen Antidiabetika und Insulin behandelt, 43,55% mit oralen Antidiabetika und 7,72% mit Insulin.

Tabelle 32: Gruppe 2: Plausibel kodierter Diabetes mellitus-Typ-2

Therapieregime	Anteil	Anzahl
Alle in Gruppe 2	100,00%	5.086.266
Keine Therapie	38,94%	1.980.592
Orale Antidiabetika +Insulin	9,79%	497.945
Orale Antidiabetika	43,55%	2.215.069
Insulin	7,72%	392.660
Insgesamt therapierte Patienten	61,06%	3.105.674

(BVA und Petersen, 2014)

Janssen-Cilag leitet im Dossier eine Prävalenz von 3,816-6,160

	Mio. T2DM-Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland ab. Diese Daten basieren auf den Auswertungen des BVA aus dem Jahr 2012 (BVA, 2012) und der Publikation von Krankenkassendaten von IPAM/Techniker Krankenkasse (Wilke et al., 2013). Die Anzahl der Patienten des BVA in Gruppe 2 „Plausibel kodierte Diabetes mellitus-Typ-2-Patienten“ liegt mit 5.086.266 in der Mitte der von Janssen-Cilag geschätzten Population. Anhand der im Dossier verwendeten Quellen beläuft sich die von Janssen-Cilag ermittelte Therapiequote auf 64,8% und stellt somit eine realistische Näherung an die Therapiequote der vom BVA ermittelten Therapiequote von 61,06% dar. Der Analyse von Janssen-Cilag liegt ein restriktiveres Aufgreifkriterium (drei aus vier Quartalen des Jahres sind Diagnosen des ICD-10 Kapitels „E11“ in den ambulanten oder stationären Daten dokumentiert oder im Laufe des Jahres werden mind. zwei Verordnungen oraler Antidiabetika eingelöst oder innerhalb eines Quartals tritt eine Verordnung oraler Antidiabetika gemeinsam mit einer Untersuchung des HbA_{1c}-Wertes auf) in 2011 zugrunde, während das BVA nur eine Diagnose zugrunde legt. Diese Selektion von Janssen-Cilag führt dazu, dass Patienten in die Analyse eingegangen sind, die wahrscheinlich unter einer schwerwiegenderen Form des Diabetes mellitus-Typ-2 leiden. Deshalb liegt die Therapiequote bei den mit Insulin behan-	

delten Patienten höher.

Auch der Anteil an T2DM-Patienten im jeweiligen Therapieregime liegt bei Janssen-Cilag und in den 2014 veröffentlichten Zahlen des BVAs relativ nahe beieinander.

Tabelle 33: Vergleich des prozentualen Anteils an T2DM-Patienten pro Therapieregime zwischen Janssen-Cilag und dem BVA

	Prozentualer Anteil an T2DM-Patienten pro Therapieregime laut Janssen-Cilag (Sittig und Friedel, 2013)	Prozentualer Anteil an T2DM-Patienten pro Therapieregime laut BVA (BVA und Petersen, 2014)
Orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga	45,7%	43,55%
Insulin Monotherapie	11,5%	7,7%
Insulin + OAD oder GLP-1-Agonist	7,7%	9,79%

In Gruppe 3 „Plausibel nicht näher bezeichneter Diabetes“ beläuft sich die Therapiequote auf 30,64%. 2,22% erhalten oralen Antidiabetika und Insulin, 35,6% oralen Antidiabetika und 2,82% Insulin.

Tabelle 34: Gruppe 3: Plausibel nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus-Typ-2

Therapieregime	Anteil	Anzahl
Alle in Gruppe 3	100,00%	608.641
keine Therapie	69,36%	422.153
Orale Antidiabetika +Insulin	2,22%	13.512
Orale Antidiabetika	25,60%	155.812
Insulin	2,82%	17.164
Insgesamt Therapierte	30,64%	186.488

(BVA und Petersen, 2014)

In der Gruppe 2 liegt die Therapiequote der T2DM-Patienten bei 61,06%, in Gruppe 3 bei 30,64%. Gewichtet man diese Therapiequote nach der Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, so beläuft sich diese gewichtete Therapiequote auf 57,81%.

Die Therapiequote in den von Janssen-Cilag zugrunde gelegten Daten beläuft sich auf 64,8% (davon 45,7% mit oraler Therapie und GLP-1-Analoga und 19,2% mit insulinbasierter Therapie).

Fazit und Schlussfolgerung für die Nutzenbewertung

Die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus-Typ-2 in der GKV

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und

	wird seitens des BVA mit einer Größe von 5.086.266 angenommen und liegt in dem von Janssen-Cilag kalkulierten Rahmen. Die Anteile der jeweiligen Patientenpopulationen unterscheiden sich nicht signifikant von denen durch Janssen-Cilag berechneten. Folglich ist die dargestellte Größe der Population plausibel und durch das BVA bestätigt. **Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte für seinen Beschluss zu Canagliflozin, die von Janssen-Cilag berechneten Zahlen übernehmen.**	heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können. Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.
S. 54, Z. 8-12	**18. Weitere Aspekte** **1) Bibliographische Literaturrecherche** **Anmerkung des IQWiG** *„Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:* *Der pU hat in MEDLINE und EMBASE die Suche mit der Limitierung auf ´Humans` eingeschränkt. Aktuelle noch nicht verschlagwortete Publikaitonen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.*“	

	Stellungnahme Janssen-Cilag Die Literaturrecherche wird von Janssen-Cilag als geeignet angesehen. Zunächst sollte in Betracht gezogen werden, dass das IQWiG die Einschränkung „Limit to humans“ in bisherigen Dossiers nicht bemängelt hat, sondern sogar explizit die Recherchen mit der Limitierung auf ´Humans` für geeignet hält: „*Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu gewährleisten*.“ (IQWiG, 2013c) Es daher nicht nachvollziehbar, warum die Rechereche vom IQWiG bemängelt worden ist. Des Weiteren ergaben Nachforschungen auf Seiten Janssen-Cilag, dass die Option ´limit to humans` bei der Erstellung eines Index für die jeweilige Publikation erfolgt. Die Zuordnung benötigt redaktionelle Bearbeitung, welche direkt nach Einreichung der Publikation durchgeführt wird. Dieser Prozess kann lediglich einige Tage dauern (persönliche Kommunikation mit Wolters Kluver, OVID SP). Der G-BA legt in der Verfahrensordnung fest, dass eine Literaturrecherche nicht älter sein sollte als 3 Monate. Die Literaturrecherche wurde von Janssen-Cilag am 22.01.2014 durchgeführt. Das Datum der Einreichung war der 15.03.2014. Somit sollte, selbst bei Verzögerter Erstellung des Index die Literaturrecherche der vorgeschriebenen Aktualität entsprechen.	

	Fazit und Schlussfolgerung für die Nutzenbewertung Die Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Studien für den indirekten Vergleich im Anwendungsgebiet D, Canagliflozin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff, sollte akzeptiert werden.	
S. 21, Abbildungsbeschriftung	**2) Ergänzung der Beschriftung der Abbildung 1 in der IQWiG-Nutzenbewertung:** Die korrekte Beschriftung der Abbildung 1 im IQWiG-Bericht sollte lauten: **Abbildung 1:** HbA_{1c}-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der Zielpopulation der Studie DIA3009. (primäre Analyse, Auswertmethode: MMRM, deutsche Zielpopulation). Die Daten von Patienten mit einer <u>Glimepirid-Dosis von 8 mg</u> (Dosisstufe 5) wurden <u>zensiert</u>.	
S. 22, Abbil-	Ergänzung der Beschriftung der Abbildung 2 in der IQWiG-Nutzenbewertung Abbildung 2 ist folgendermaßen zu beschriften: **Abbildung 2:** Zeitlicher Verlauf des Anteils an Patienten mit symp-	

dungs-be-schrif-tung	tomatischen Hypoglykämien in der Zielpopulation aus der Studie DIA3009 (primäre Analyse). Die Daten von Patienten mit einer Glimepirid-Dosis > 6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert.	

Literaturverzeichnis

[1] AkdÄ. 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) März 2009* [Online], 2. Verfügbar: http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf [Aufgerufen am 21.01.2014].

[2] American College of Endocrinology 2002. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. *Endocrine Practise,* 8.

[3] Anderson, J. W. & Konz, E. C. 2001. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res,* 9 Suppl 4**,** 326S-334S.

[4] BÄK, KBV & AWMF. 2013a. Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung. (1. Auflage 2010) V. 5, Zuletzt geändert: Mai 2013 Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/nvl-001dl_S3_Nierenerkrankungen_bei_Diabetes_Erwachsene_2013-05_01.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].

[5] BÄK, KBV & AWMF. 2013b. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung, 1. Auflage, Version 2, zuletzt geändert: September. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf [Aufgerufen am 21.01.2014].

[6] Basile, J. N. 2013. The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Journal of Diabetes and its Complications*.

[7] Bennett, W. L., Maruthur, N. M. & Singh, S. 2011. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of internal medicine,* 154**,** 602-613.

[8] Bierwirth, J., Kron, P., Lippmann-Grob, B., et al. 2003. Die TEMPO-Studie®: Kostenanalyse in der diabetologischen Schwerpunktpraxis und Definition diabetesspezifischer Risikoprofile. *Diabetes und Stoffwechsel,* 12**,** 83-94.

[9] Bohannon, N. J. 1998. Treatment of vulvovaginal candidiasis in patients with diabetes. *Diabetes care,* 21**,** 451-6.

[10] Bramlage, P., Binz, C., Gitt, A. K., et al. 2010. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovascular diabetology,* 9**,** 53.

[11] BVA 2012. Anhörung des GKV-Spitzenverbandes zur Auswahl der im Risikostrukturausgleich (RSA) zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2014 - Anhang 3: Zusammenfassung der Berechnungsergebnisse.

[12] BVA & Petersen, G. 2014. Konsistenz und Verwendbarkeit vertragsärztlicher Diagnosen in prospektiven Klassifikationssystemen am Beispiel Diabetes. *AGENS Methoden Workshop 13. - 14.02.2014 in Hannover*.

[13] Cefalu, W. T., Leiter, L. A., Yoon, K. H., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet,* 382**,** 941-50.

[14] Coutinho, T., Goel, K. & Corrêa de Sá, D. 2013. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of "normal weight central obesity". *J Am Coll Cardiol,* 61**,** 553-560.

[15] DeFronzo, R. A. 2009. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes,* 58**,** 773-795.

[16] Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. 2014. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0 (April 2014).

[17] Devineni, D., Morrow, L., Hompesch, M., et al. 2012. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes, obesity & metabolism,* 14**,** 539-45.

[18] EMA. 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf [Aufgerufen am 23.01.2014].

[19] EMA. 2013. European Public Assessment Report (EPAR) Canagliflozin, EMA/374133/2013, (Stand: 19.09.2013). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf [Aufgerufen am 03.02.2014].

[20] EMA. 2014. CHMP Summary of Opinion (initial authorisation) Vokanamet (Canagliflozin/metformin). Stand: 20 Februar 2014. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002656/WC500161964.pdf [Aufgerufen am 23.06.2014].

[21] Fachinformation Glimepirid 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juni. 2013. Heumann. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 07.07.2014].

[22] Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November. 2013. Janssen-Cilag International NV.

[23] G-BA 2009. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV. *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009 Teil I Nr. 35, ausgegeben zu Bonn am 29. Juni 2009,* Vom 23. Juni 2009.

[24] G-BA. 2010. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf.

[25] G-BA. 2013a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf.

[26] G-BA. 2013b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Saxagliptin (Onglyza® 2,5/5 mg Filmtabletten). AZ/BMS. *Mdoul 4A* [Online]. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-264/2013-03-27_Modul4A_Saxagliptin.pdf.

[27] G-BA. 2013c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin vom 1. Oktober 2013. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf [Aufgerufen am 21.01.2014].

[28] G-BA. 2013d. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin vom 1. Oktober 2013. Verfügbar: http://www.g-

ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf [Aufgerufen am 23.01.2014].

[29] G-BA. 2013e. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin vom 1. Oktober 2013. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2523/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_TrG.pdf [Aufgerufen am 04.02.2014].

[30] G-BA 2014. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Forderung von ergänzenden versorgungsrelevanten Studien nach § 92 Abs. 2a SGB V: Bewertung der Zweckmäßigkeit von Gliniden (Wirkstoffe Nateglinid, Repaglinid).

[31] Geerlings, S. E. 2008. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int J Antimicrob Agents,* 31**,** 54-57.

[32] Grandy, S., Fox, K. M. & Hardy, E. 2013. Prevalence and recurrence of urinary tract and genital infections among adults with and without type 2 diabetes mellitus in the general population: a longitudinal cohort study. *J Diab Res Clin Met***,** 2-5.

[33] Hansson, L., Zanchetti, a. & Carruthers, S. G. 1998. The HOT Study Group: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet,* 351**,** 1755-1762.

[34] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2012. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care,* 35**,** 1364-79.

[35] IQWiG. 2012. IQWiG-Bericht Nr. 144: Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V - Dossierbewertung. Auftrag A12-11, V. 1.0 (Stand: 29.11.2012). Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].

[36] IQWiG. 2013a. IQWiG-Bericht Nr. 174: Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. Auftrag A13-01, Version 1.0 (Stand 27.06.2013). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-268/2013-06-27_A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 04.02.2014].

[37] IQWiG. 2013b. IQWiG-Bericht Nr. 161: Addendum zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin) - Addendum. Auftrag A13-14, V. 1.0 (Stand: 12.04.2013). Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A13-14_Addendum-zum-Auftrag-A12-16_Saxagliptin-Metformin.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].

[38] IQWiG. 2013c. Allgemeine Methoden Version 4.1, vom 28. November. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* [Online]. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].

[39] IQWiG. 2014. IQWiG - Berichte - Nr. 225: Canagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A14-12. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-472/2014-06-12_Nutzenbewertung%20IQWiG_Canagliflozin.pdf.

[40] Janssen-Cilag GmbH. 2014a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Canagliflozin, Modul 4 B (Stand: 15.03.2012).* [Online]. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-474/2014-02-19_Modul4B_Canagliflozin.pdf.

[41] Janssen-Cilag GmbH. 2014b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Canagliflozin, Modul 4 A (Stand: 15.03.2012).* [Online]. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-474/2014-02-19_Modul4B_Canagliflozin.pdf.

[42] Janssen Research & Development. 2011. Clincial Study Report DIA3008: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ-28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study).

[43] Janssen Research & Development. 2012a. Clinical Study Report DIA3009. A randomized, double-blind, 3-arm parallel-group, 2-year (104-week), multicenter study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of JNJ-28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg compared with glimepiride in the treatment of subjects with type 2 diabetes mellitus not optimally controlled on metformin monotherapy - The CANTATA-SU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis Sulfonylurea). 52-Week core double-blind period.

[44] Janssen Research & Development 2012b. Summary of Clinical Efficacy: Canagliflozin As an Adjunctive Treatment to Diet and Exercise Alone or Co-administered with Other Antihyperglycemic Agents to Improve Glycemic Control in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *JNJ-28431754 (Canagliflozin)*.

[45] Janssen Research & Development. 2013a. A Randomized, Double-blind, Event-driven, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy. The CREDENCE Trial (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial) Stand: 10. Dezember 2013.

[46] Janssen Research & Development. 2013b. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of Canagliflozin on renal Endpoints in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - The "CANVAS-R" Trial - Protocol 28431754DIA4003; Phase 4 - AMENDMENT INT-1.

[47] Lavalle-Gonzalez, F. J., Januszewicz, A., Davidson, J., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia,* 56**,** 2582-92.

[48] Lean, M. E., Powrie, J. K., Anderson, A. S., et al. 1990. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association,* 7**,** 228-33.

[49] LSG Baden Württemberg. 2008. Beschluss vom 27.02.2008, AZ L 5 KR 6123/07 ER-B, RZ 141, 142 unter Bezugnahme auf BVerfGE 73, 280, 299 f.; 111, 54, 108; BVerwGE 35, 159, 161; 104, 220, 223; BGHZ 139, 259, 267; BVerfGE 116, 135.

[50] LSG Berlin-Brandenburg. 2013. Urteil vom 15.05.2013, L 7 KA 105/12 KL.

[51] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie,* 4**,** 32-64.

[52] Miller, M. E., Bonds, D. E., Gerstein, H. C., et al. 2010. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ,* 340.

[53] Nicolle, L. E., Capuano, G., Ways, K., et al. 2012. Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study. *Current medical research and opinion,* 28**,** 1167-71.

[54] Nomura, S., Sakamaki, S., Hongu, M., et al. 2010. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Journal of medicinal chemistry,* 53**,** 6355-6360.

[55] Nyirjesy, P. 2014. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Current medical research and opinion,* 30**,** 1109-1119.

[56] Ogunleye, A. A., Ogston, S. A., Morris, A. D., et al. 2009. A cohort study of the risk of cancer associated with type 2 diabetes. *British journal of cancer,* 101**,** 1199-201.

[57] Patel, A. 2007. The ADVANCE Collaborative Group: Effects of a fixed combination of perindopril and indopamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet,* 370**,** 829-840.

[58] Polidori, D., Vercrysse, F. & Ferrannini, E. 2012a. Canaglifozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, improves indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulphonylurea, Abstract No. 761. *Diabetologia,* 55 [Suppl1]**,** S313.

[59] Polidori, D., Zhao, Y., Alba, M., et al. 2012b. Treatment with canagliflozin (CANA), a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, for 26 weeks improves indices of beta-cell function (BCF). Abstract No. 1032-P. *Diabetes,* 61 (Suppl 1).

[60] Rinnert, K. 2011. Leitfaden für Betriebsärzte zu Diabetes und Beruf. Verfügbar: http://www.dguv.de/medien/inhalt/praevention/bes_praevgr/arbeitsmedizin/documents/leit_betriebs_diabetis.pdf [Aufgerufen am 11.02.2014].

[61] Rosenstock, J., Aggarwal, N., Polidori, D., et al. 2012. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care,* 35**,** 1232-8.

[62] Rothenberg, P. L., Ghosh, D. D. A., Polidori, D., et al. 2010. Canagliflozin, A Novel Inhibitor of Sodium Glucose Co-Transporter 2, Improved Glucose Control in Subjects with Type 2 Diabetes: Results of a Phase 1b Study, Poster 876

[63] Schernthaner, G., Gross, J. L., Rosenstock, J., et al. 2013. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control With Metformin Plus Sulfonylurea: A 52-week randomized trial. *Diabetes care*.

[64] Seaquist, E. R., Anderson, J., Childs, B., et al. 2013. Hypogycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes care,* 36**,** 11.

[65] Sha, S., Devineni, D., Ghosh, A., et al. 2011. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes, obesity & metabolism,* 13**,** 669-72.

[66] Sharif, A. 2011. Current and emerging antiglycaemic pharmacological therapies: the renal perspective. *Nephrology,* 16**,** 468-75.

[67] Sittig, D. & Friedel, H. 2013. Therapiegruppen und Outcomes von Patienten mit T2DM. Kombinierte Analyse von Leistungs- und DMP-Daten eines Kollektivs von BKK-Versicherten. *Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen*.

[68] Sluik, D., Boeing, H. & Montonen, J. 2011. Associations Between General and Abdominal Adiposity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus. . *Am J Epidemiol,* 174**,** 22-34.

[69] Standl, E., Fuchs, C. H., Parandeh-Shab, F., et al. 2000. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus. Verfügbar: http://buster.zibmt.uni-ulm.de/ftp/leitlin/DDGHyper.pdf [Aufgerufen am 23.01.2014].

[70] Stenlöf, K., Cefalu, W. T., Kim, K. A., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, obesity & metabolism,* 15**,** 372-82.

[71] Turnbull, F. 2008. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*.

[72] UK Prospective Diabetes Study Group 1998a. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ,* 317**,** 703-13.

[73] UK Prospective Diabetes Study Group 1998b. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet,* 352**,** 837-53.

[74] Unick, J. L., Beavers, D., Jakicic, J. M., et al. 2011. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes care,* 34**,** 2152-7.

[75] Vijan, S. & Hayward, R. A. 2003. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. . *Annals of internal medicine,* 138**,** 593-602.

[76] Washburn, W. 2009. Evolution of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors as anti-diabetic agents. *Expert Opin Ther Patents,* 19**,** 1485-1499.

[77] Weir, M., Januszewicz, A., Gilbert, R., et al. 2013. Blood Pressure Lowering With Canagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ADA 2013 Poster.

[78] Weissenbacher, E. R. 2012. Konsens für Therapieempfehlungen von Urogenitalinfektionen bei Typ-2-Diabetikern. *Diabetes Stoffw Herz,* 21**,** 179-184.

[79] Wilding, J. P., Charpentier, G., Hollander, P., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *International journal of clinical practice*.

[80] Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., et al. 2013. [Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]. *Dtsch Med Wochenschr,* 138**,** 69-75.

[81] Williamson, D. F., Thompson, T. J., Thun, M., et al. 2000. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes care,* 23**,** 1499-504.

[82] Wing, R. R., Koeske, R., Epstein, L. H., et al. 1987. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Archives of internal medicine,* 147**,** 1749-53.

[83] Wittchen, H.-U., Pieper, L., Eichler, T., et al. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	07. Juli 2014
Stellungnahme zu	Canagliflozin, Nr. 225, A14-12, Version 1.0, 12.06.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft(AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> **Diabetes mellitus Typ 2** nimmt weltweit zu (1). In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen (2). In Deutschland haben nach den Daten des Robert Koch–Instituts aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) 7,2 % der erwachsenen Menschen einen Typ-2-Diabetes (3). Zu dessen Therapie existiert eine aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (4). Die **Klasse der Gliflozine** soll die Therapiemöglichkeiten des Typ-2-Diabetes erweitern. Mit **Canagliflozin** wurde nach Dapagliflozin am 15.03.2014 (5) ein zweiter SGLT-2-Inhibitor in den deutschen Markt eingeführt. Es ist als Mono- und Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes zugelassen (6). Die Stellungnahme der AkdÄ bezieht sich zunächst auf ausgewählte, durch das Verfahren vorgegebene Fragestellungen (Fragestellungen B, E) der IQWiG-Dossierbewertung. Im Anschluss werden die für alle Fragestellungen relevanten und von den Zulassungsbehörden (Europäische Arzneimittel-Agentur, EMA; Food and Drug Administration, FDA) ausgewerteten Sicherheitsdaten kommentiert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, S. 5, 8, Tab. 2, 3	**Fragestellungen der Dossierbewertung und eingeschlossene Studien** Folgende Fragestellungen wurden hinsichtlich des Zusatznutzens der vom G-BA festgelegten (und vom pharmazeutischen Unternehmer, pU, ausgewählten) zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) betrachtet (zu weiterführenden Hinweisen siehe Dossierbewertung): • Fragestellung A: Monotherapie mit Canagliflozin versus ZVT: Sulfonylharnstoff (Glimepirid) • Fragestellung B: Canagliflozin plus Metformin versus ZVT: Metformin plus Sulfonyharnstoff (Glimepirid) • Fragestellung C: Canagliflozin plus Sulfonylharnostoff versus ZVT: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) • Fragestellung D: Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff versus ZVT: Metformin plus Humaninsulin • Fragestellung E: Canagloflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum versus ZVT: Metformin plus Humaninsulin Hinsichtlich Fragestellung A, C, D und E beansprucht der pharmazeutische Unternehmer keinen Zusatznutzen.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, S. 24 IQWiG Dossierbewertung, S. 24, 25	Hinsichtlich Fragestellung B beansprucht der pU einen Zusatznutzen und legt die Studien DIA3009 und DIA3006 vor. Studie DIA3009 prüfte Metformin plus Canagliflozin in fixer Dosierung gegenüber Metformin plus Glimepirid, das mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung (Nüchternplasmaglukosewert ≤ 110 mg/dl) titriert wurde. Wegen der unterschiedlichen Vorgaben für die Behandlungsarme (Blutzuckerzielwerte nur für Glimepirid) und den damit verbundenen unterschiedlichen Therapiestrategien (Titration versus fixe Dosierung) können laut IQWiG die Studienergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Unklar bleibe, ob die beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder die Therapiestrategie zurückzuführen sind. Studie DIA3006 verglich Metformin plus Canagliflozin mit Metformin plus Placebo und mit Metformin plus Sitaglitpin. Da die Studie laut IQWiG keine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der ZVT erlaubt, wurde sie nicht berücksichtigt. Da vom pU nur für Fragestellung B ein Zusatznutzen beansprucht wird, befasst sich die AkdÄ Stellungnahme vornehmlich mit dieser Fragestellung und kommentiert im Folgenden Design und Ergebnisse der Studie DIA3009.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4B, S. 18, 19	Zu Fragestellung B: Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombination mit Metformin Endpunkte der Studie DIA3009 Der pU führt aus, dass folgende patientenrelevante Endpunkte in der Indikation Typ-2-Diabetes etabliert sind und in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden, soweit Daten vorhanden waren: Auftreten von Hypoglykämien, Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c), gemeinsame Betrachtung von HbA1c und Hypoglykämien, Gewichtsveränderung, Blutdruck, Nebenwirkungen, Lebensqualität. HbA1c: Primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien war die Senkung des HbA1c. Die AkdÄ ist der Ansicht, dass der HbA1c-Wert kein patientenrelevanter Endpunkt ist (7). Demzufolge sollten Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, zu mikrovaskulären Folgekomplikationen und zur Gesamtmortalität für den Nachweis der Wirksamkeit auf patientenrelevante Endpunkte vorgelegt werden (8;9). Hypoglykämien: In Studie DIA3009 wurde der Grenzwert für Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ausgesprochen hoch und höher als beispielsweise in den zur Nutzenbewertung der Gliptine vorgelegten Studien festgelegt. Schwere Hypoglykä-	Laut Studienprotokoll der Studie DIA3009 lag eine symptomatische, dokumentierte Hypoglykämie bereits vor, wenn die gemessene Plasmaglukosekonzentration einen Wert von 70 mg/dL unterschritt. Somit wurde für die Operationalisierung

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4B, S. 122 Dossier Modul 4B, S. 506, 507 Dossier Modul 4B, S. 24	mien wurden bereits bei Einsatz von nicht weiter spezifizierter Fremdhilfe (d. h. möglicherweise auch nichtmedizinischer Fremdhilfe) diagnostiziert. Offenbar war keine Bestätigung durch Laborwerte erforderlich. Ob auch alle schweren Hypoglykämien klinisch relevant waren, bleibt daher zweifelhaft. Nach Ansicht der AkdÄ ist die Definition der Hypoglykämien an sich und auch die der schweren Hypoglykämien weit gefasst. Studiendesign DIA3009 In Studie DIA3009 wurden auch Patienten mit HbA1c-Werten unter 7,5 % eingeschlossen. Bei diesen Patienten lässt eine weitere Intensivierung der Therapie keinen Nutzen hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgeerkrankungen erwarten, sondern vielmehr eine Zunahme des Risikos von Nebenwirkungen, insbesondere von Hypoglykämien im Vergleichsarm mit Glimepirid (vgl. auch AkdÄ-Stellungnahme zu Sitagliptin und Saxagliptin (10;11)). In Studie DIA3009 wird als globales Therapieziel für alle Patienten (unabhängig von Alter, Begleiterkrankungen, Dauer des Diabetes, Problemen mit der bisherigen Therapie etc.) eine nahezu normnahe Blutzuckereinstellung (Nüchternblutzucker zu 50 % < 110 mg/d) angestrebt. Dies entspricht nicht mehr dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur optimalen Therapieführung beim Typ-2-Diabetes, wie sie in aktuellen Leitlinien formuliert ist (4;12).	des Endpunkts ein hinsichtlich der klinischen Relevanz niedrigschwelliger Plasmaglukose-Grenzwert verwendet. Dies gilt trotz des in die Operationalisierung eingeschlossenen Vorliegens typischer Symptome (z.B. Schwindel, Kopfschmerz, Bewusstseinstrübung). Die in der Studie verwendete Operationalisierung von schweren Hypoglykämien war nicht geeignet schwere Hypoglykämien und nicht schwere Hypoglykämien mit ausreichender Sicherheit voneinander abzugrenzen. Das Kriterium Fremdhilfe allein, ohne Eingrenzung auf medizinische Fremdhilfe (insbesondere intravenöse Gabe von Glucose oder Glukagon, Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts) stellt nicht hinreichend sicher, dass nicht auch Hypoglykämien erfasst werden, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen einhergehen. Der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchtern-Plasmaglukose < 110 mg/dL) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm liegt bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien für die Einstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Ferner wurden auch Patienten mit einem HbA1c-Wert ≤7% eingeschlossen. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizi-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4B, S. 73, 4, 133 ff Dossierbewertung S. 18ff.	In der Studie DIA3009 wird Glimepirid mit einem forcierten Titrationsregime eingesetzt (Dosissteigerung ab 2 mg/d um je 2 mg/d gegebenenfalls alle 1–2 Wochen, sofern nach Ansicht des behandelnden Arztes keine relevanten Hypoglykämien auftreten). Die „Enddosis“ wurde im Median nach 13 Wochen erreicht. Auch diese rasche und forcierte Dosissteigerung, die ebenfalls unabhängig vom Alter und von Begleiterkrankungen durchgeführt wurde, entspricht nicht aktuellen Leitlinienempfehlungen, die für die Auftitrierung der Medikamente in den einzelnen Stufen bis zu sechs Monate vorsehen (4;12). Zudem orientiert sich die Titration in der klinischen Versorgung eher am HbA1c als am Nüchternblutzuckerwert. Wie vom IQWiG dargelegt und wie auch der HbA1c-Verlauf unter den Arzneimitteln nahelegt, ist davon auszugehen, dass die unter Glimepirid vs. Canagliflozin vermehrte Zahl an Hypoglykämien entscheidend durch die forcierte Titration von Glimepirid mitverursacht wurde: Der HbA1c-Wert wird z. B. unter Glimepirid nach 18 Wochen um 0,26 % deutlicher gesenkt als unter Canagliflozin 100 mg/d; von den Hypoglykämien unter Glimepirid (symptomatisch bei 36 % der Patienten bis Woche 104) tritt der Großteil innerhalb der ersten acht Wochen auf (symptomatisch bei 27 % der Patien-	nischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die straffe Titration von Glimepirid (niedriger Blutzuckerzielwert, Erhöhung der Glimepirid-Dosierung um i.d.R. 2 mg anstelle der laut Fachinformation möglichen 1 mg- Schritte) könnte für Hypoglykämien im Vergleichsarm dieser Studie mitverantwortlich sein. Durch die strikten Vorgaben bei der Wahl der Dosierung sank der HbA1c-Wert bei den Patienten im Glimepirid-Arm zu Studienbeginn vergleichsweise stark ab. Das Auftreten von Hypoglykämien war dementsprechend in diesem Zeitraum (bis ca. Woche 18) besonders gehäuft.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4B, S. 71, 72 Dossierbewertung S. 23, 24	ten). Gut 30 % der Patienten im Glimepirid-Studienarm erhielten Glimepirid in einer in Deutschland nicht zugelassenen Dosierung von 8 mg/d. Nach Angaben des pU sollen in der „primären Analyse“ für die Nutzenbewertung die Ergebnisse für diese Patienten bei Erreichen der Dosis von 8 mg/d (und nach 1–2 Wochen 6 mg/d) zensiert worden sein. Fehlende Werte seien dann durch den letzten Wert vor Zensierung ersetzt worden. Eine Überprüfung dieser Vorgehensweise ist der AkdÄ anhand der vorliegenden Unterlagen nicht möglich. Zudem ist wegen der kurzen Titrationsintervalle unklar, wie verlässlich die zensierten Ergebnisse diejenigen bei sachgerechter und langsamerer Auftitrierung bis zur Maximaldosis von 6 mg/d ersetzen bzw. vorhersagen können. Vom IQWiG wurde darauf verzichtet, diesen Punkt weiter zu beleuchten und zu klären. Kommentar: Wegen der unter „Endpunkte“ und „Studiendesign“ kritisierten Aspekte ist die vorgelegte Studie DIA3009 aus Sicht der AkdÄ nicht geeignet, den Zusatznutzen von Canagliflozin versus Glimepirid in der Kombination mit Metformin zu belegen.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombination mit Metformin Das methodische Vorgehen des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Canagliflozin führt dazu, dass Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Schadens von Canagliflozin nicht bewertet werden. Die AkdÄ weist darauf hin, dass das Schadenspotenzial von Canagliflozin noch nicht ausreichend beurteilt werden kann, insbesondere das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die geringere Häufigkeit von Hypoglykämien unter Canagliflozin plus Metformin versus Glimepirid plus Metformin in Studie DIA3009 ist aufgrund der genannten Aspekte des Designs von Studie DIA3009 nicht geeignet, einen Zusatznutzen nachzuweisen. Daten zum Einfluss von Canagliflozin auf diabetische Folgekomplikationen und vollständige Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Fazit: Auf der Basis der vom pU vorgelegten Studiendaten stimmt die AkdÄ dem IQWiG in der Bewertung des Zusatznutzens bei Fragestellung B zu.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, S. 7 Dossier Modul 4E, S. 13	**<u>Zu Fragestellung E</u>** Laut IQWiG Dossierbewertung hat der pU keine vergleichende Studie zur Bewertung von Canagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber der ZVT aus Humaninsulin in Kombination mit Metformin (ggf. nur Humaninsulin) identifiziert und beansprucht keinen Zusatznutzen. Laut EPAR untersucht die DIA3008 Insulin-Substudie Canagliflozin als Add-on zu Insulin (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika) bei Patienten mit kardiovaskulären Risiken und unzureichender Blutzuckereinstellung über die Dauer von 18 Wochen (EPAR S. 59ff (13)). Laut pU hätte die Studie DIA3008 grundsätzlich für einen Vergleich herangezogen werden können, jedoch seien Patienten bis Woche 18 mit einer nicht zulassungskonformen fixen Insulindosis therapiert worden und es lägen keine Ergebnisse mit Daten über eine ausreichend lange Beobachtungsdauer (≥ 24 Wochen) vor. Aus Sicht der AkdÄ sind Patienten mit Typ-2-Diabetes und ineffektiver Insulintherapie in der Klinik häufig anzutreffen und stellen eine wichtige Subpopulation dar. Es stellt sich daher die Frage nach dem Nutzen von Canagliflozin als Add-on-Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und ineffektiver Insulintherapie. Eine Studie zur Beantwortung dieser wichtigen Frage wurde vom Hersteller nicht vorgelegt.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4B, S. 50–51, S. 466–468	**Stellungnahme zur Sicherheit von Canagliflozin** Die Analyse der Sicherheitsdaten aus den Phase-III-Studien zeigt, dass das **Hypoglykämierisiko** (definiert als Glukose ≤ 70 mg/dl) unter Canagliflozin im Falle einer bestehenden Therapie mit Insulinen oder Sulfonylharnstoffen deutlich erhöht war (13). Schwere Hypoglykämien (Ereignis, bei dem Hilfe benötigt wurde oder das mit Bewusstlosigkeit einherging) traten unter der Kombination mit Canagliflozin jedoch nicht häufiger auf (vgl. EPAR s. 83, 86, 87, 102 (13)). Die Wirksamkeit von Canagliflozin ist von der glomerulären Filtrationsrate (GFR) abhängig und bei < 60 ml/min/1,73 m^2 bereits eindeutig reduziert und mit spezifischen **Nebenwirkungen** (u. a. häufigere Hypokaliämien, Hypotension) verbunden. Canagliflozin bewirkt eine osmotische Diurese und Glukosurie. Damit einher geht ein erhöhtes Risiko für Dehydratationen, den damit verbundenen Nebenwirkungen (wie Hypotension, Synkopen) und für urogenitale Infektionen. Daten zur **kardiovaskulären Sicherheit** werden derzeit in den Studien CANVAS und CANVAS-R untersucht, deren Ergebnisse (CANVAS) bzw. deren erste Ergebnisse (CANVAS-R) erst 2017 erwartet werden.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Beurteilung der Sicherheitsaspekte wird im Dossier des pU auf die Ergebnisse im EPAR verwiesen. Eine Meta-Analyse unter Einschluss von Daten aus Phase-II- und -III-Studien (vgl. EPAR S. 91 ff, ca. 9700 Patienten (13)), zeigte laut EPAR für den kombinierten Endpunkt „major adverse cardiovascular events“ (MACE) bzw. MACE+ keinen Hinweis für ein erhöhtes Risiko unter Canagliflozin. Sowohl die EMA als auch die FDA weisen jedoch darauf hin, dass sich in der Metaanalyse ein Trend zu einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle (HR 1,47; 95 % CI 0,83–2,59, vgl. EPAR S. 103 (13); bzw. HR 1,46; 95 % CI 0,83–2,58; vgl. FDA S. 19 (14)) zeigte. Die FDA weist zudem darauf hin, dass numerisch unter den Patienten der CANVAS-Studie, die Canagliflozin erhielten, in den ersten 30 Tagen mehr kardiovaskuläre Ereignisse auftraten (7 unter 100 mg, 6 unter 300 mg) als unter denjenigen, die Placebo erhielten (1 unter Placebo; vgl. FDA S. 15–16 (14)). **Kommentar** Eine endgültige Bewertung des Risikos von Canagliflozin ist vor dem Hintergrund der noch fehlenden Daten zur kardiovaskulären Sicherheit derzeit nicht möglich.	Langzeitdaten für Canagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, zum Risiko für maligne Tumore und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Literaturverzeichnis

1. Heller T, Blum M, Spraul M et al.: [Diabetic co-morbidities: prevalences in Germany]. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 786-791.

2. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.

3. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2012; 55: 980-990.

4. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 3, August 2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: September 2013.

5. Lauer-Fischer GmbH: WINAPO® SQL Lauer-Taxe: http://www2.lauer-fischer.de/home/. Stand: 15. März 2014.

6. European Medicines Agency (EMA): Invokana® - Canagliflozin: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf. First published: 29. November 2013.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011, Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.

8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Dapagliflozin/Metformin, Nr. 220, A14-07, Version 1.0, 12.05.2014. Berlin, Stand 5. Juni 2014.

9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Dapagliflozin, Nr. 155, A12-18, Version 1.0, 12.03.2013. Berlin, Stand 5. April 2013.

10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin, Nr. 174, A13-01, Version 1.0, 27.06.2013. Berlin, Stand: 22. Juli 2013.

11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Sitagliptin, Nr. 175, A13-02, Version 1.0, 27.06.2013. Berlin, Stand: 22. Juli 2013.

12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364-1379.

13. European Medicines Agency (EMA): Invokana® - Canagliflozin: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002649/0000 Doc.Ref.: EMA/374133/2013. London, 19. September 2013.

14. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary review (Invokana - Canagliflozin). Application number 204042Orig1s000: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000SumR.pdf. 29. März 2013.

5.3 Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Datum	30.06.2014
Stellungnahme zu	Canagliflozin/ Invokana®
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Deutsche Diabetes Gesellschaft sieht in dem neuen therapeutischen Konzept der Blutzuckersenkung durch selektive Hemmung des Sodiumglukosetransports (SGLT2) im proximalen Tubulus der Niere einen Zusatznutzen. Der Grund liegt darin, dass wenn die gesamte wissenschaftliche und klinische Evidenz berücksichtigt wird, die Therapie mit SGLT2-Inhibitoren, wie z. B. Canagliflozin, zu einer effektiven Senkung des HbA1c mit äußerst geringem Hypoglykämierisiko führt und begleitend eine klinisch relevante signifikante Reduktion des Körpergewichts sowie des Blutdrucks beobachtet werden kann. Diese Einschätzung hat die DDG bereits in ihrer Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung des SGLT-2 Hemmers Dapagliflozin dargelegt (1).	
Daher vertritt die DDG die Auffassung, dass mit diesem neuen Wirkprinzip – dies gilt auch für die Substanz Canagliflozin – der Blutzucker effektiv mit einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil, d. h. Sicherheit vor Hypoglykämien und Gewichtsreduktion, belegt ist. Aufgrund eines klinisch relevanten und günstigen Profils der Nebenwirkungen schätzt die DDG im Rahmen des Methodenpapiers des IQWiG den Zusatznutzen für Canagliflozin als „geringfügig“ ein.	Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine Gewichtsreduktion und eine Reduktion des Blutdrucks beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.
Grund für die diskrepante Einschätzung zwischen der DDG und des IQWiG liegt aus Sicht der DDG darin begründet, dass das IQWiG ausschließlich die Studienlage bzw. Evidenz bewertet, die mit dem Zulassungstext der Fachinformation konform geht. Die DDG hat schon häufiger zum Ausdruck gebracht, dass dies kein	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
plausibler und zielführender Umgang mit der Evidenz in Bezug auf die wissenschaftliche Bewertung einer Substanz ist. So stellt auch dieses Mal das IQWiG bei Canagliflozin fest, dass es zur Beantwortung der Fragestellungen keine Studien gäbe.	
Zudem kritisiert die DDG die Einschätzung des IQWiG, dass die zentrale Zulassungsstudie DIA3009, die einen Vergleich zwischen Canagliflozin und Glimepirid in Kombination mit Metformin untersucht, nicht beurteilt werden könnte, da das Studiendesign aus Sicht des IQWiG unterschiedliche Titrationsweisen beinhaltet. Die Rationale für eine Titration ist bekanntermaßen, dass Sulfonylharnstoffe ein belegtes Hypoglykämie-Risiko haben und daher ist es internationaler Standard, die Sulfonylharnstoffe zu titrieren. Im Gegensatz dazu gibt es bei den SGLT2-Hemmern nur Standarddosierungen, in diesem Falle nur 100 und 300 mg Canagliflozin, die aufgrund ihres Wirkmechanismus nicht zum Zielwert titriert werden müssen.	
Selbst unter Berücksichtigung der Titration und des Zeitverlaufs ist die relative Anzahl der Patienten mit Auftreten einer Hypoglykämie ca. 7fach häufiger bei Verwendung von Glimepirid im Vergleich zu 100mg oder 300mg Canagliflozin (siehe Abb. 2, S.22 der Nutzenbewertung). Zudem ist in dieser Abbildung auch zu sehen, dass es in Bezug auf die Hypoglykämien keinen Unterschied zwischen den beiden Dosen von Canagliflozin gegeben hat. Daher kann man aus Sicht der DDG nicht die gesamte Evidenz dieser Studie vernachlässigen.	Durch die strikten Vorgaben bei der Wahl der Dosierung sank der HbA1c-Wert bei den Patienten im Glimepirid-Arm zu Studienbeginn vergleichsweise stark ab. Das Auftreten von Hypoglykämien war dementsprechend in diesem Zeitraum (bis ca. Woche 18) besonders gehäuft. Im Vergleich zu anderen Studien mit Sulfonylharnstoffen wurde die maximale Dosierung in der Studie schnell erreicht (Median 13 Wochen in der Gesamtpopulation) und war vergleichsweise hoch (Dosisstufe mit der in Deutschland zulässigen maximalen Tagesdosis von 6 mg Glimepirid bei 42% der Patienten und Dosisstufe mit 8 mg Glimepirid bei 34% der Patienten der Gesamtpopulation).

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dass zudem dann auch noch die günstigen Effekte auf das Körpergewicht und den Blutdruck durch Nicht-Berücksichtigung dieser Studien nicht bewertet werden, mag zwar methodisch korrekt sein, ist aber medizinisch nicht plausibel und nicht verantwortungsvoll vertretbar gegenüber den uns anvertrauten Patienten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungsnahme-detailansicht/article/stellungnahme-der-ddg-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-von-dapagliflozin.html

2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guideline: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. J. Clin. Epidemiol 2011; 64 (12): 1303-1310.

5.4 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	04.07.2014
Stellungnahme zu	Canaglifozin/Invokana®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Dr. Klaus Bornholdt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.20	Anmerkung: Aus Sicht von Sanofi ist die in der vorliegenden Nutzenbewertung des Wirkstoffs Canaglifozin vom 16.06.2014 [**1**] in Abschnitt 2.4 Fragestellung B vorgenommene Trennung von Wirkstoffeffekten und Therapieregimeeffekten, die zum Ausschluss der Studie DIA3009 führt, nicht begründet. Seitens der EMA werden Wirkstoff und dessen Anwendungsmodalitäten immer zusammen bewertet und zugelassen. Eine nachträgliche Aufspaltung dieser Einheit, insbesondere bei regelhafter Anwendung des Arzneimittels, erscheint daher nicht sachgerecht und sollte nicht zum Ausschluss der Studie DIA3009 führen.	
S.15 S.19	Begründung: Die Titration der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid in der Studie DIA3009 erfolgte in der Regel alle 2 Wochen und lag damit am oberen Ende des in der Fachinformation [**2**] vorgegebenen Intervalls von 1-2 Wochen, was somit auf eine konservative Titration hinweist, die unnötige Hypoglykämien vermeiden hilft. Dies wird unterstützt durch die Tatsache, dass die mediane Titrationsdauer bei 13 Wochen und die Mittlere bei 19,4 Wochen lag, was zeigt, dass die Titration in den allermeisten Fällen innerhalb der Zulassung erfolgte. Auch die Ausrichtung der Titration von Glimepi-	Durch die strikten Vorgaben bei der Wahl der Dosierung sank der HbA1c-Wert bei den Patienten im Glimepirid-Arm zu Studienbeginn vergleichsweise stark ab. Das Auftreten von Hypoglykämien war dementsprechend in diesem Zeitraum (bis ca. Woche 18) besonders gehäuft. Im Vergleich zu anderen Studien mit Sulfonylharnstoffen wurde die maximale Dosierung in der Studie schnell erreicht (Median 13 Wochen in der Gesamtpopulation) und war vergleichsweise hoch (Dosisstufe mit der in Deutschland zulässigen maximalen Tagesdosis von

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Dr. Klaus Bornholdt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.24	rid auf das Erreichen eines Nüchternplasmaglukosewertes von 110mg/dL entspricht den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2 Diabetes“ [**3**] (100-125mg/dL) und spricht für einen regelhaften Einsatz von Glimepirid. Gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie [**3**] ist auf der Grundlage kontrollierter klinischer Studien, deren Ergebnisse primär für die Studienbedingungen gelten, therapeutische Empfehlungen für den Regelfall auszusprechen, die der Arzt in Kenntnis der besonderen Krankheitssituation seines Patienten in eine individuelle Therapie umsetzen muss. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie DIA3009 wird als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens (Fragestellung B) eingestuft und ist deshalb in die Analyse einzuschließen.	6 mg Glimepirid bei 42% der Patienten und Dosisstufe mit 8 mg Glimepirid bei 34% der Patienten der Gesamtpopulation). Ein möglicher Einfluss des straffen Glimepirid-Titrationsschemas auf das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleichsarm kann auch nicht durch die nachgereichten Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zu den HbA1c-Verläufen der deutschen Zielpopulation der Studie DIA3009 entkräftet und ausgeschlossen werden.

Literaturverzeichnis

1. GBA-Veröffentlichung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Canaglifozin vom 16.06.2014

   https://www.g-ba.de/downloads/92-975-472/2014-06-12_Nutzenbewertung%20IQWiG_Canagliflozin.pdf (Zugriff am 04.07.2014)

2. Fachinformation Amaryl®, Stand Oktober 2013

3. Nationale Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“

5.5 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	05.07.2014
Stellungnahme zu	Canagliflozin Invokana®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 16. Juni 2014 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Canagliflozin (Invokana®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Canagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt [1]. Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur EMA für einen anderen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von Erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes erhalten [2]. Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben werden. BI nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Canagliflozin [1].	
Transparenzgebot hinsichtlich der externen Gutachter Im Rahmen der Canagliflozin-Nutzenbewertung hat das IQWiG nach eigenen Angaben einen medizinisch-fachlichen Berater und einen Patientenvertreter eingebunden. Welche Fragen genau gestellt wurden und welche Antworten genau gegeben wurden, lässt sich dem Gutachten	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des IQWiG jedoch nicht entnehmen. Es wird nur eine Kurzbewertung zur Verfügung gestellt. Dies genügt einem transparenten Verwaltungsverfahren nicht. Die Fragen und Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung steuern. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG, als auch die Antworten dieser externen Personen, werden naturgemäß durch Wertungen und Dispositionen der Fragenden und Antwortenden beeinflusst. Die Auswertung von Antworten ohne Wiedergabe der Fragen und Antworten im Wortlaut ist im Allgemeinen manipulationsanfällig. Zudem sei angemerkt, dass die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG nach Auffassung von BI unzureichend ist. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird - wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, das eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll medizinischer Fachgesellschaften und der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG war zur vollständigen inhaltlichen Prüfung des Dossiers verpflichtet Wie bereits im Rahmen der Stellungnahmen der Firmen BI/ Lilly zu vorangegangenen IQWiG Berichten angemerkt, sind BI/Lilly der Auffassung, dass das IQWiG zu einer vollständigen inhaltlichen Prüfung der Dossiers verpflichtet wäre [3]. So hätte es anhand des Dossiers zu Canagliflozin auch eine weitergehende inhaltliche Bewertung durchführen müssen. Dies ergibt sich bereits aus § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V. Danach gilt ein Zusatznutzen nur dann aus formalen Gründen als nicht belegt, wenn der pharmazeutische Unternehmer (pU) die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den G-BA nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vorlegt. Diese gesetzliche Fiktion tritt also nur ein, wenn der pU bereits in formaler Hinsicht seinen Beibringungspflichten nicht oder nicht vollständig genügt, nachdem der G-BA den Unternehmer hierzu auffordert. An diesen Voraussetzungen fehlt es hier. Denn eine einschneidende Rechtsfolge ist, wie § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V klarstellt, nur für den Fall der Verweigerung von Mitwirkungspflichten vorgesehen. Dies bedingt, dass die Pflicht zur vollständigen, hinsichtlich der Vergleichstherapien offenen Begutachtung auch Folge des in § 35a	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	SGB V sowie § 4 AM-NutzenV normierten „Rechts des ersten Zugriffs“ des pU ist. Hiermit wollte der Gesetzgeber den Untersuchungsgrundsatz, also die Pflicht der Verwaltungsbehörde, den Sachverhalt von Amts wegen zu ermitteln, im Ansatz beschränken und eine begrenzte Beibringungspflicht des pU begründen (vgl. auch Kap. 5 §5 Abs. 1 VerfO G-BA). Diese Verfahrensentscheidung des Gesetzgebers muss zur Konsequenz haben, dass die Angaben des pU im Dossier die maßgebliche Grundlage der Nutzenbewertung darstellen. Übermittelt der pU ein vollständiges Dossiers, ist es für das weitere Verfahren wiederum konsequent, wenn das IQWiG (ebenso wie der G-BA) verpflichtet ist, die hierin enthaltenden Angaben vollständig auszuwerten. Dies betrifft alle Module und Aspekte des Dossiers (insbesondere auch Ergebnisse hinsichtlich aller Endpunkte). Das IQWiG darf also nicht Informationen im Vorhinein beschränken und andere Informationen unberücksichtigt lassen. Vielmehr muss der Sachverhalt mit Blick auf alle rechtlich denkbaren Varianten geprüft werden. Dieser umfassende Prüfungsauftrag des IQWiG ergibt sich schließlich auch aus seinem Status und seinem Verhältnis zum G-BA.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V). Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Das IQWiG soll mit anderen Worten eine institutionalisierte Wissensbasis für die Arbeit des G-BA darstellen. Für das vorliegende Verfahren bedeutet dies: Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden, der das IQWiG zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten- inklusive Studiendesign, Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte etc. verpflichtet. Im Umkehrschluss folgt hieraus, dass das IQWiG nicht dazu befugt war, eigenständig den Prüfungsauftrag einzugrenzen.	
	Der Ausschluss der Studie DIA3009 aus der Bewertung eines möglichen Zusatznutzens ist nicht gerechtfertigt Laut Dossierbewertung des IQWiG kann die Studie DIA3009 zum Vergleich von Canagliflozin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, weil "unklar bleibt, ob die beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder auf die Therapiestrategie zurückzuführen sind" [1].	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Titration entsprechend der klinischen Wirkung, insbesondere zur Anpassung an die gemessenen Glukose- und HbA1c-Werte, entspricht der Zulassung für Glimepirid und ist unter anderem dem Hypoglykämierisiko bei Überdosierung von Sulfonylharnstoffen geschuldet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9 der Fachinformation Amaryl) [4]. Für Canagliflozin hatten sich aus früheren Studien offenbar keine Hinweise auf ein vergleichbares Risiko ergeben, so dass für die Zulassungsstudien nicht die Notwendigkeit einer Dosistitration bestand. Das Argument in der Nutzenbewertung des IQWiG, für die wesentlichen Endpunkte der Studie DIA3009 (Hypoglykämien) korrespondiere "der zeitliche Verlauf ihres Auftretens mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung", schließt einen Unterschied zugunsten von Canagliflozin und einen möglichen Zusatznutzen nicht aus, da mit einer fixen Dosis von Canagliflozin das Risiko von Hypoglykämien im Vergleich zu Glimepirid theoretisch eher als höher angesehen werden muss. Folgt man der Argumentation des IQWiG, so erfordert im Übrigen -	Die Aussagekraft der Studie DIA3009 ist unter anderem durch die fehlende Möglichkeit der Dosiserhöhung bei Canagliflozin, durch das straffe Glimepirid-Titrationsschema, dem zusätzlich ein niedriger Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dL; Orientierungsgröße des Therapieziels: 100 - 125 mg/dL) zugrunde liegt und durch den niedrigschwelligen Grenzwert für dokumentierte Hypoglykämien (< 70 mg/dL) derart eingeschränkt, dass sich keine valide Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unter der Annahme, dass die später vom G-BA festzulegende zweckmäßige Vergleichstherapie ein Sulfonylharnstoff sein wird – jede Studie mit einem neuen antihyperglykämischen Wirkstoff unabhängig von Ergebnissen der vorangegangenen Dosisfindung eine individuelle Dosistitration. Von Seiten des G-BA wurde in den Tragenden Gründen zu Linagliptin bestätigt, dass eine Dosistitration bei Anwendung von Glimepirid gemäß Fachinformation vorgesehen ist und damit nicht zu hinterfragen ist [5].	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen. IQWiG-Bericht – Nr. 225, Canagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A14-07, Version: 1.0, Stand: 12.05.2014 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-472/2014-06-12_Nutzenbewertung%20IQWiG_Canagliflozin.pdf (Abgerufen: 27.06.2014)
2. Europäischen Kommission. Empagliflozin Produktinformation, verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf (Abgerufen: 04.07.2014)
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation - über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Linagliptin. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf (Abgerufen: 04.07.2014)
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl, Stand Oktober 2013 verfügbar unter: http://www.fachinfo.de/#suche/fi/007730 (Abgerufen. 03.07.2014)
5. Gemeinsamer Bundesauschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin, verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2198/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_TrG.pdf (Abgerufen: 03.07.2014)

5.6 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	05.07.2014
Stellungnahme zu	Canagliflozin®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 16. Juni 2014 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Canagliflozin (Invokana®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Canagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt [1]. Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als Zulassungsinhaber von Huminsulin (als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsuline), sowie als Ko-Marketing Partner von Boehringer Ingelheim für die Vermarktung des kürzlich zugelassenen SGLT-2 Inhibitors Empagliflozin, Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG[2].	
Transparenzgebot hinsichtlich der externen Gutachter Im Rahmen der Canagliflozin-Nutzenbewertung hat das IQWiG nach eigenen Angaben einen medizinisch-fachlichen Berater und einen Patientenvertreter eingebunden. Welche Fragen genau gestellt wurden und welche Antworten genau gegeben wurden, lässt sich dem Gutachten des IQWiG jedoch nicht entnehmen. Es wird nur eine geraffte Kurzbewertung zur Verfügung gestellt. Dies genügt einem rechtsstaatlichen, transparenten Verwaltungsverfahren nicht. Die Fragen und Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung steuern. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG, als auch die Antworten dieser externen Personen, werden naturgemäß durch Wertungen und Dispositionen der Fragenden und Antwortenden beeinflusst. Die	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auswertung von Antworten ohne Wiedergabe der Fragen und Antworten im Wortlaut ist im Allgemeinen manipulationsanfällig.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG war zur vollständigen inhaltlichen Prüfung des Dossiers verpflichtet Wie bereits im Rahmen der Stellungnahmen der Firmen BI/ Lilly zu vorangegangenen IQWiG Berichten angemerkt, sind BI/Lilly der Auffassung, dass das IQWIG zu einer vollständigen inhaltlichen Prüfung der Dossiers verpflichtet wäre [3]. So hätte es anhand des Dossiers zu Canagliflozin auch eine weitergehende inhaltliche Bewertung durchführen müssen. Eine Nutzenbewertung gegenüber Sulfonylharnstoffen (SH) bzw. Insulin ist immer dann erforderlich, wenn diese Substanzen aus fachlicher Sicht oder aufgrund des Auftrags des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht kommen. Dies ergibt sich bereits aus § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V. Danach gilt ein Zusatznutzen nur dann als nicht belegt, wenn der pharmazeutische Unternehmer (pU) die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den G-BA nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vorlegt. Diese gesetzliche Fiktion tritt also nur ein, wenn der pU bereits in formaler Hinsicht seinen Beibringungspflichten nicht oder nicht	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vollständig genügt, nachdem der G-BA den Unternehmer hierzu auffordert. An diesen Voraussetzungen fehlt es hier. Denn eine einschneidende Rechtsfolge ist, wie § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V klarstellt, nur für den Fall der Verweigerung von Mitwirkungspflichten vorgesehen. Dies bedingt, dass die Pflicht zur vollständigen, hinsichtlich der Vergleichstherapien offenen Begutachtung auch Folge des in § 35a SGB V sowie § 4 AM-NutzenV normierten „Rechts des ersten Zugriffs“ des pU ist. Hiermit wollte der Gesetzgeber den Untersuchungsgrundsatz, also die Pflicht der Verwaltungsbehörde, den Sachverhalt von Amts wegen zu ermitteln, im Ansatz beschränken und eine begrenzte Beibringungspflicht des pU begründen (vgl. auch Kap. 5 §5 Abs. 1 VerfO G-BA). Diese Verfahrensentscheidung des Gesetzgebers muss zur Konsequenz haben, dass die Angaben des pU im Dossier die maßgebliche Grundlage der Nutzenbewertung darstellen. Übermittelt der pU ein vollständiges Dossiers, ist es für das weitere Verfahren wiederum konsequent, wenn das IQWiG (ebenso wie der G-BA) verpflichtet ist, die hierin enthaltenden Angaben vollständig auszuwerten. Dies betrifft alle Module und Aspekte des Dossiers (insbesondere auch Ergebnisse hinsichtlich aller Endpunkte). Das	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	IQWiG darf also nicht Informationen im Vorhinein beschränken und andere Informationen unberücksichtigt lassen. Vielmehr muss der Sachverhalt mit Blick auf alle rechtlich denkbaren Varianten geprüft werden. Dieser umfassende Prüfungsauftrag des IQWiG ergibt sich schließlich auch aus seinem Status und seinem Verhältnis zum G-BA. Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V). Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Das IQWiG soll mit anderen Worten eine institutionalisierte Wissensbasis für die Arbeit des G-BA darstellen. Für das vorliegende Verfahren bedeutet dies: Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden, der das IQWiG zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten- inklusive Studiendesign, Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte etc. verpflichtet. Im Umkehrschluss folgt hieraus, dass das IQWiG nicht dazu befugt war, eigenständig den Prüfungsauftrag einzugrenzen.	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Ausschluss der Studie DIA3009 aus der Bewertung eines möglichen Zusatznutzens ist nicht gerechtfertigt Laut Dossierbewertung des IQWiG kann die Studie DIA3009 zum Vergleich von Canagliflozin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, weil "unklar bleibt, ob die beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder auf die Therapiestrategie zurückzuführen sind" [1]. Die Titration entsprechend der klinischen Wirkung, insbesondere zur Anpassung an die gemessenen Glukose- und HbA1c-Werte, entspricht der Zulassung für Glimepirid und ist unter anderem dem Hypoglykämierisiko bei Überdosierung von Sulfonylharnstoffen geschuldet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9 der Fachinformation Amaryl) [4]. Für Canagliflozin hatten sich aus früheren Studien offenbar keine Hinweise auf ein vergleichbares Risiko ergeben, so dass für die Zulassungsstudien nicht die Notwendigkeit einer Dosistitration bestand. Das Argument in der Nutzenbewertung des IQWiG, für die we-	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sentlichen Endpunkte der Studie DIA3009 (Hypoglykämien) korrespondiere "der zeitliche Verlauf ihres Auftretens mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung", schließt einen Unterschied zugunsten von Canagliflozin und einen möglichen Zusatznutzen nicht aus, da mit einer fixen Dosis das Risiko von Hypoglykämien unter Glimepirid eher als höher angesehen werden muss. Folgt man der Argumentation des IQWiG, so erfordert im Übrigen - unter der Annahme, dass die später vom G-BA festzulegende zweckmäßige Vergleichstherapie ein Sulfonylharnstoff sein wird – jede Studie mit einem neuen antihyperglykämischen Wirkstoff unabhängig von Ergebnissen der vorangegengenen Dosisfindung eine individuelle Dosistitration.	Die Aussagekraft der Studie DIA3009 ist unter anderem durch die fehlende Möglichkeit der Dosiserhöhung bei Canagliflozin, durch das straffe Glimepirid-Titrationsschema, dem zusätzlich ein niedriger Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dL; Orientierungsgröße des Therapieziels: 100 - 125 mg/dL) zugrunde liegt und durch den niedrigschwelligen Grenzwert für dokumentierte Hypoglykämien (< 70 mg/dL) derart eingeschränkt, dass sich keine valide Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG-Berichte – Nr. 225, Canagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A14-07, Version: 1.0, Stand: 12.05.2014 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-472/2014-06-12_Nutzenbewertung%20IQWiG_Canagliflozin.pdf (Abgerufen: 27.06.2014)
2. Entscheidung der Europäischen Kommission, verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm#EndOfPage und Empagliflozin Produktinformation, verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf (Abgerufen: 04.06.2014)
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation - über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Linagliptin. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf (Abgerufen: 04.06.2014)
4. Sanofi Aventis; Fachinformation Amaryl, Stand Oktober 2013 http://www.fachinfo.de/#suche/fi/007730

5.7 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.

Datum	07. Juli 2014
Stellungnahme zu	Canagliflozin / Invokana
Stellungnahme von	Prof. Dr. Oliver Schnell Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Prof. Dr. Hellmut Mehnert Ehrenvorsitzender Dachverband Endokrinologie/ Diabetologie und Ehrenvorsitzender Forschergruppe Diabetes Prof. Dr. Rüdiger Landgraf Deutsche Diabetes-Stiftung Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch Internist – Endokrinologie und Diabetologie Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG schlussfolgert in seiner Nutzenbewertung des SGLT-2-Hemmers Canagliflozin, dass kein Zusatznutzen belegt sei. Dem können die Autoren dieser Stellungnahme nicht zustimmen. Nach ihrer Überzeugung ist ein Zusatznutzen klar zu bejahen. Als besondere Vorteile von Canagliflozin sind das niedrige Hypoglykämierisiko sowie die Reduktion von Körpergewicht und Blutdruck zu nennen. Der Zusatznutzen von Canagliflozin wird durch eine Reihe von Studien belegt. Signifikante Verbesserungen der glykämischen Kontrolle bei sehr niedrigem Hypoglykämie-Risiko und positive Effekte auf Körpergewicht und Blutdruck wurden sowohl für die Monotherapie als auch für den Einsatz als Kombinationspartner von Metformin, Sitagliptin, dem Sulfonylharnstoff Glimepirid und Insulin gefunden [1-4].	Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine Gewichtsreduktion und eine Reduktion des Blutdrucks beobachtet14. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.
Besonders kritikwürdig erscheint die Entscheidung des IQWiG, die Resultate der Studie DIA3009 zur Nutzenbewertung nicht heranzuziehen. Nicht zum ersten Mal entzieht sich das IQWIG mit formalen Argumenten der Aufgabe, Studiendaten wissenschaftlich zu bewerten.	Die Aussagekraft der Studie DIA3009 ist unter anderem durch die fehlende Möglichkeit der Dosiserhöhung bei Canagliflozin, durch das straffe Glimepirid-Titrationsschema, dem zusätzlich ein niedriger Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dL; Orientierungsgröße des Therapieziels14: 100 - 125 mg/dL) zugrunde liegt und durch den niedrigschwelligen Grenzwert für dokumentierte Hypoglykämien (< 70 mg/dL) derart eingeschränkt, dass sich keine valide Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.
Die formale Argumentation des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Sie stützt sich auf das Studiendesign, das eine Titration mit Ausrichtung auf	

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
das Erreichen eines Blutzuckerzielwerts (Nüchternplasmaglukose ≤ 110 mg/dl) nur für den Glimepiridarm, nicht jedoch für die Canagliflozinarme vorsah: Die Studie, so das IQWiG, vergleiche zwei Therapieregimes, nicht allein zwei Wirkstoffe. Damit bleibt nach Darstellung des IQWiG unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder die Therapiestrategien zurückzuführen sind. Doch beide Therapien wurden analog zur Fachinformation durchgeführt [5,6]. Hätte man etwa von der Fachinfo abweichen sollen? Würde man dieser Argumentation des IQWiG folgen, wäre ein Großteil der Studien, die einen Vergleich zwischen Insulin und oralen Antidiabetika vornehmen, wertlos. Ein wichtiges Beispiel der jüngeren Vergangenheit stellt die ORIGIN-Studie dar [7].	Der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchtern-Plasmaglukose < 110 mg/dL) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm liegt bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien für die Einstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, erfolgte nicht. Ein Wechsel in die nächsthöhere Dosisstufe war zudem bereits vorgesehen, wenn mehr als die Hälfte der Blutzuckermesswerte in den zwei Wochen vor der Visite über 110 mg/dL lagen. Dies bedeutet, dass Patienten, deren Nüchternplasmaglukose zeitweise unter 110 mg/dL lag, dennoch für eine Auftitration infrage kamen.
Auch die unter Sulfonylharnstoffen vermehrt beobachteten Hypoglykämien lässt das IQWiG aus formalen Gründen unberücksichtigt. Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen in den ersten Wochen der Studie, so das IQWiG, seien auf die einseitige Möglichkeit einer Zielwerterreichung für Glimepirid zurückzuführen. Der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien korrespondiere mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Auch hier lasse sich nicht beantworten, ob die beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder auf die Therapiestrategie zurückzuführen sind. Doch die Einschätzung des IQWiG steht im Widerspruch zu Erkenntnissen einer Post-hoc-Analyse von Daten der Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Studie [8]. Die Daten von mehr als 10.000 Teilnehmern bestä-	Durch die strikten Vorgaben bei der Wahl der Dosierung sank der HbA1c-Wert bei den Patienten im Glimepirid-Arm zu Studienbeginn vergleichsweise stark ab. Das Auftreten von Hypoglykämien war dementsprechend in diesem Zeitraum (bis ca. Woche 18) besonders gehäuft. Im Vergleich zu anderen Studien mit Sulfonylharnstoffen wurde die maximale Dosierung in der Studie schnell erreicht (Median 13 Wochen in der Gesamtpopulation) und war vergleichsweise hoch (Dosisstufe mit der in Deutschland zulässigen maximalen Tagesdosis von 6 mg Glimepirid bei 42% der Patienten und Dosisstufe mit 8 mg Glimepirid bei 34% der Patienten der Gesamtpopulation). Ein möglicher Einfluss des straffen Glimepirid-Titrationsschemas auf das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleichsarm kann auch nicht durch die nachgereichten Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zu den

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tigten die Korrelation zwischen der Intensität der Blutzucker-Einstellung und dem Risiko schwerer Hypoglykämien. Doch stärkere Reduktionen des HbA1c in den ersten vier Monaten der Therapie waren nicht mit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko assoziiert, wohl aber – unabhängig von der Therapie – eine schlechte glykämische Kontrolle [8].	HbA1c-Verläufen der deutschen Zielpopulation der Studie DIA3009 entkräftet und ausgeschlossen werden.
Von besonderer Bedeutung für die Frage nach einem Zusatznutzen von Canagliflozin erscheint aus unserer Sicht der Aspekt der Therapiesicherheit. Das Hypoglykämie-Risiko spielt hier eine zentrale Rolle. Zahlreiche Publikationen bescheinigen den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [9-11]. Die Therapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen zählt zu den drei führenden Ursachen für Notfall-Einweisung in ein Krankenhaus [12]. Bei adipösen Diabetikern unter Glibenclamid-Therapie betrug die jährliche Hypoglykämie-Rate im 10-Jahres-Follow-up der UKPD (United Kingdom Prospective Diabetes)-Studie immerhin 17,5 %, obwohl die Patienten nach heutigen Maßstäben in einem eher ungünstigen hyperglykämischen Bereich eingestellt waren [13]. In Deutschland nimmt die Anzahl schwerer Hypoglykämien unter der Medikation mit lang-wirksamen Sulfonylharnstoffen zu [14]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz assoziiert [15,16]. Von Canagliflozin hingegen geht kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko aus [2,17,18].	

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nicht nur die Autoren der vorliegenden Stellungnahme bewerten das mit der Anwendung von Sulfonylharnstoffen assoziierte Hypoglykämie-Risiko als gravierendes Problem im klinischen Alltag. Auch die Nationale VersorgunsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ verweist auf das Hypoglykämie-Risiko – vor allem lang wirkende Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid und Glimepirid können lang anhaltende Hypoglykämien (bis zu 72 Stunden) verursachen [19]. Dem steht das niedrige Hypoglykämie-Risiko unter der Therapie mit Canagliflozin gegenüber, woraus sich ein eindeutiger Zusatznutzen des SGLT-2-Hemmers ableitet.	Die Studienergebnisse der Studie DIA3009 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel stark verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum
Als weiterer Zusatznutzen ist die mit der Anwendung von Canagliflozin verbundene Gewichtsreduktion anzuführen, die durch mehrere Studien belegt wurde [20-22]. Generell gehen von einer Reduktion des Körpergewichts signifikant positive Auswirkungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren aus. Bei Patienten mit Typ-- Diabetes führt Gewichtsverlust zu einer signifikanten Verbesserung der Glykämie, des Blutdrucks, der Triglyceride und des HDL-Cholesterins – so das Ergebnis einer Analyse der Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Studie [23]. Dass das IQWiG diesen Zusatznutzen negiert, ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.	Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine Gewichtsreduktion und eine Reduktion des Blutdrucks beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Canagliflozin zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen und Hypovolämie.
Auch der Aspekt der Blutdrucksenkung verdient aus unserer Sicht Aufmerksamkeit bei der Beurteilung des Zusatznutzens. Bei Typ-2-Diabetikern wurde eine Hypertonie-Inzidenz von mehr als 60% berichtet [24]. Canagliflozin und weitere SGLT-2-Hemmer zeigten in mehreren Studien eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks [20-	

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
22,25-27]. Nachdem arterielle Hypertonie das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetikern vervierfacht, wird bei dieser Patientengruppe eine Blutdrucksenkung auf < 140/85 mmHg oder auch < 140/80 mmHg empfohlen [19,24,28]. Die Daten der FEVER-Studie zeigen eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos in Verbindung mit einer Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks von 142 auf 138 mmHg [29]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes bezieht sich in ihrer Empfehlung eines Blutdruckziels < 140/80 mmHg explizit auf „direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie und Retinopathie“ [19]. Vor dem Hintergrund der hohen Hypertonie-Prävalenz bei Typ 2 Diabetikern und des damit verbundenen kardiovaskulären Risikos stellt der Blutdruck-reduzierende Effekt durch Canagliflozin zweifellos einen Zusatznutzen dar.	
Die Autoren der vorliegenden Stellungnahme widersprechen der Einschätzung des IQWiG, wonach dem SGLT-2-Hemmer Canagliflozin kein Zusatznutzen zuzusprechen ist. Die Argumentation des Instituts ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Zum wiederholten Male ist zu beklagen, dass den Diabetes-Patienten in Deutschland der Zugang zu einer international anerkannten Standardtherapie verwehrt werden soll.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungsnahme

Literaturverzeichnis

1. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. Diabetes Care 2013;36:2508-2515
2. Bhatia J, Gamad N, Bharti S, Arya DS. Canagliflozin-current status in the treatment of type 2 diabetes mellitus with focus on clinical trial data. World J Diabetes 2014;5:399-406
3. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes Metab 2013;15:372-382
4. Sinclair A, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. BMC Endocr Disord 2014;14:37
5. Fachinformation Glimepirid (Stand: Juli 2014).
6. Fachinformation Invokana (Stand: Juli 2014).
7. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-328
8. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ;340:b5444
9. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007;147:386-399
10. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006;24:115-121
11. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004;71:335-342
12. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med 2011;365:2002-2012
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589
14. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care 2012;35:972-975
15. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-1418
16. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009;301:1565-1572
17. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;382:941-950

18. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:1232-1238

19. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 3, August 2013, zuletzt geändert: April 2014. Verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM2-Ther-lang_Endversion_270813.pdf

20. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. pii: S0168-8227(14)00098-9. doi: 10.1016/j.diabres.2014.02.014. [Epub ahead of print]. Diabetes Res Clin Pract 2014

21. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2012;5:313-327

22. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2013;6:453-467

23. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011;34:1481-1486

24. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013;34:3035-3087

25. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. Diab Vasc Dis Res 2012;9:117-123

26. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. J Am Soc Hypertens 2014;8:330-339

27. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. Diabetes Obes Metab 2014;16:467-477

28. Nationale Versorgungsleitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version 5, September 2010. Zuletzt geändert Mai 2013. Verfügbar unter http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001d.html.

29. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. Eur Heart J 2011;32:1500-1508

5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.07.2014
Stellungnahme zu	Canagliflozin, Invokana®
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 16.06.2014 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Canagliflozin (Invokana®) von Janssen-Cilag GmbH (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/105/). Canagliflozin wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als: Monotherapie Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. Kombinationstherapie mit anderen Blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die oben genannten Indikationen wurden folgende Interventionen mit den entsprechend vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) vom IQWiG bewertet, ohne dass ein Zusatznutzen als belegt angesehen wurde.	

Indikation	**Fragestellung des pU**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA**
Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird	Canagliflozin Monotherapie	Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)
Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	Canagliflozin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)
	Canagliflozin plus Sulfonylharn-stoff	
Kombination mit mindestens zwei anderen blutzucker-	Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonyl-	Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin,

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

senkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	harn-stoff	wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)
Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	Canagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)

Der Hersteller beansprucht in einen von fünf Anwendungsgebieten einen Zusatznutzen. Dieser umfasst den Vergleich Canagliflozin plus Metformin gegenüber Glimipirid und Metformin. Der Hersteller zieht hierfür eine direkt vergleichende Studie DIA3009 gegenüber Glimpirid plus Metformin heran. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie. Das IQWiG bewertet diese Studie als ungeeignet zur Nutzenbewertung. Dabei wird verwiesen auf die angeblich fehlende Eignung insbesondere durch die nicht zulassungskonforme Anwendung der Behandlungen sowohl im Interventionsarm (Canagliflozin plus Metformin) als auch im Kontrollarm (Glimipirid plus Metformin). Die nicht zulassungskonforme Anwendung beider Therapien führe dazu, dass die beobachteten Effekte für die zulassungskonforme Anwendung und damit die vorgegebene Fragestellung nicht interpretierbar seien. In der Studie DIA3009 gäbe es außerdem

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Vorgabe von Blutzuckerzielwerten und den dadurch induzierten Therapiestrategien relevante Unterschiede.	
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Andreas Fritsche, Universität Tübingen, Tübingen) sowie eine Patientenvertreterin (Sabine Westermann, Deutscher Diabetiker Bund e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens *Canaglilfozin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin* Das IQWiG moniert in der Zweifachtherapie von Canagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur Kombination Glimepirid mit Metformin anhand der Studie DIA 3009 das, es nicht sicher sei, ob die beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sei. Laut IQWiG begründet sich dies im Studiendesign. Hier wird im Vergleichsarm eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff mit Ausrichtung auf das Erreichen eines Blutzuckerzielwertes durchgeführt. Somit würde die Studie zwei Therapieregime vergleichen und nicht zwei Wirkstoffe. Der vfa kann dieser Argumentation nicht folgen. Ein Blick in die jeweiligen Fachinformationen zu Canagliflozin und Glimepirid [1-3] ergibt folgendes: Die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin beträgt 100mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer eGFR ≥60ml/min/ 1,73m^2 oder einer CrCl ≥60ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin oder einem Insulinsekretagogon (z. B. Sulfonylharnstoff) angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insu-	In der Studie DIA3009 war entgegen der Fachinformation von Canagliflozin eine initiale Canagliflozin-Dosierung von 300 mg möglich. Zudem war eine Dosiserhöhung auf 300 mg für Patienten, die mit 100 mg Canagliflozin behandelt wurden, nicht vorgesehen und es erfolgte nur eine Scheintitration. Dies bedingt Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und den Nebenwirkungen. Die verwendeten Dosierungen und das Titrationsschema von

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
linsekretagogon in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. Das heißt, dass eine Auftitration bzw. Intensivierung der Therapie nicht zwingend notwendig ist. In den Fachinformationen unterschiedlicher Hersteller zu Glimepirid (1/2/3mg & 4/6mg) [2,3] wird eindeutig empfohlen, die Dosierung nach den Ergebnissen der Blut- und Harnzuckerbestimmungen zu richten und bei nicht zufrieden stellender Stoffwechseleinstellung (ergo ist hier eine Schwelle im Sinne eines Blutzuckerzielwertes zu definieren) die Dosis entsprechend der glykämischen Situation (erneut wird auf den Blutzuckerwert hier referiert) schrittweise in Intervallen von circa 1 bis 2 Wochen zu erhöhen. Dabei beträgt die empfohlene Maximaldosis 6mg Glimepirid pro Tag. Und für die Kombinationstherapie mit Metformin lautet es in den Fachinformationen: „Bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Metformin allein keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann eine begleitende Therapie mit Glimepirid eingeleitet werden. Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung (ergo Blutzuckerzielwert) schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird (ergo Auftitrierung). Diese kombinierte Therapie muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden“. Zusammenfassend geht aus den Fachinformationen folgendes zu einem fachinformationskonformen Studiendesign hervor: Für den Canagliflozinarm kann unter bestimmten Umständen für eine klar	Glimepirid im Vergleichsarm lassen sich aus der entsprechenden Fachinformation prinzipiell ableiten, ausgenommen der in Deutschland nicht zugelassenen 8 mg Dosierung. In der Studie waren fünf sequentielle Dosierungsstufen vorgesehen: 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg und gegebenenfalls, wenn im entsprechenden Land zugelassen, 8 mg Glimepirid. Unberücksichtigt blieb jedoch die Möglichkeit, auch eine Dosierung von 3 mg und 5 mg Glimepirid einzusetzen. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Dosierungen für einen Teil der Patienten für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausgereicht hätten, ohne das Hypoglykämierisiko unangemessen stark zu erhöhen. Demzufolge wurden im Vergleichsarm nicht alle zulassungskonformen Möglichkeiten ausgeschöpft, um die Patienten optimal einzustellen, wodurch die Aussagekraft der Studienergebnisse weiter eingeschränkt wird.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
definierte Patientenpopulation eine Auftitrierung vorgenommen werden, ist jedoch nicht verpflichtend. Im Kontrollarm muss fachinformationsgerecht für die Sulfonylharnstoffe (hier Glimepirid) eine „angestrebte Stoffwechselleistung“ (also ein Blutzuckerzielwert) verfolgt werden und zur Erreichung hierfür kann schrittweise die Glimepiriddosis in Kombination mit Metformin schrittweise erhöht werden (Auftitrierung). Somit hat der Hersteller bezogen auf das gewählte Studiendesign fachinformationskonform die Dosierungen in den jeweiligen Armen der Studie festgelegt. Dass vermehrt Hypoglykämien in dem Kontrollarm auftreten, kann auch Folge der fachinformationskonformen Anwendung von Glimepirid und somit auf die Substanz und ihre adäquate Anwendung zurückzuführen sein und nicht unbedingt auf das Therapieschema alleine, zu dem es auch keine Alternative gibt, will man Glimepirid entsprechend den Fachinformationen verabreichen oder mit anderen Worten, die Anwendung von Glimepirid kann nicht losgelöst von seinen Fachinformationen erfolgen, die sowohl eine schrittweise Dosiserhöhung als auch eine angestrebte Stoffwechselleistung (Blutzuckerzielwert) vorsehen. Nach Auffassung des vfa und den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin folgend, muss auch in diesem Fall die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden. Das Vorgehen rein formale Aspekte in den Vordergrund zu stellen für eine rigide formulierte Forschungsfrage mit festgesetzten Vergleichstherapien ist zu hinterfragen. Es gilt auch die Position des IQWiG zu hinterfragen, inwieweit mit den Zulassungsstellen abgestimmte Festlegungen der Hersteller gegen die Dossier einreichende Hersteller wiede-	Die straffe Titration von Glimepirid (niedriger Blutzuckerzielwert, Erhöhung der Glimepirid-Dosierung um i.d.R. 2 mg anstelle der laut Fachinformation möglichen 1 mg- Schritte) könnte für Hypoglykämien im Vergleichsarm dieser Studie mitverantwortlich sein. Eine Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffs kann nicht ausgeschlossen werden.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rum vorgebracht werden können. Letztlich bezieht sich die frühe Nutzenbewertung aufgrund ihres Zeitpunktes primär auf Evidenz aus den Zulassungsstudien, die den Kriterien der Zulassungsbehörden genügen müssen. Das Vorgehen des IQWiG ignoriert die Realitäten in der frühen Lebenszyklusphase von Innovationen und bedient sich rein formaler Erwägungen, um verwertbare Evidenz nicht in die Bewertung mit einzuschließen. Es manifestiert sich der Eindruck, dass Wirtschaftlichkeitsaspekte Vorrang vor einer wissenschaftlich fundierten Beleglage haben. Ein pragmatischer Umgang mit der vorhandenen Evidenz aus vorliegendem RCT würde zu einem anderen Ergebnis führen und ist daher mehr als wünschenswert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1 Janssen. Fachinformation Invokana® 100 mg/300 mg Filmtabletten. November 2013.

2 AbZ Pharma. Fachinformation Glimepirid AbZ 1 mg – 6mg Tabletten. Juli 2013.

3 CT. Fachinformation Glimepirid CT 1 mg – 6mg Tabletten. Juli 2013

5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	07.07.2013

Stellungnahme zu	Canagliflozin, Invokana®

Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Titration von Glimepirid im Vergleichsarm unter Verwendung eines Zielwertes Das IQWiG lehnt die vorgelegte Studie DIA3009 u.a. mit der Begründung ab, dass im Behandlungsarm von Canagliflozin und Metformin keine Titration basierend auf einem bestimmen Zielwert erfolgte, während dies im Arm mit Glimepirid und Metformin entsprechend umgesetzt wurde. Diese Begründung ist nicht nachvollziehbar. Für Glimepirid ist die Titration in der Fachinformation (1) vorgesehen, so dass die Umsetzung grundsätzlich der Zulassung entspricht.	Der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchtern-Plasmaglukose < 110 mg/dL) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm liegt bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien für die Einstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung14, erfolgte nicht. Ein Wechsel in die nächsthöhere Dosisstufe war zudem bereits vorgesehen, wenn mehr als die Hälfte der Blutzuckermesswerte in den zwei Wochen vor der Visite über 110 mg/dL lagen. Dies bedeutet, dass Patienten, deren Nüchternplasmaglukose zeitweise unter 110 mg/dL lag, dennoch für eine Auftitration infrage kamen.
2) Einstufung vorgegebener Blutzuckerzielwerte Der in der Studie gewählte Nüchternblutglukosewert von 110 mg/dL zur Auftitration des Sulfonylharnstoffs liegt im mittleren Bereich des laut Nationaler Versorgungsleitlinie empfohlenen Zielwertkorridors von 100 – 125 mg/dL (siehe Tabelle A. 3: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes, Seite 28 der Langfassung, Seite 24 der Kurzfassung (2), (3)). In den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Saxagliptin folgt der G-BA dieser Leitlinie und konstatiert folgerichtig auf Seite 11 „*Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoff vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird*“ (4). An dieser Stelle wird	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Nationale Versorgungsleitline zitiert. Ebenso wird in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln – Sitagliptin vom 1.10.2013 auf Seite 18 bezüglich der Studie P024 bewertet: „*Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von ≥110 mg/dL, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird*“. Und weiter wird zusammenfassend geschlossen „*Das Vorgehen, Sitagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glipizid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Sitagliptin bzw. der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell gültigen Fachinformation von Glipizid*.“(5). Das Vorgehen in der Studie DIA3009, die Glimepirid-Dosierung erst dann zu erhöhen, wenn mindestens 50% der Nüchternplasmaglukosewerte in den 2 Wochen zuvor über dem Zielwert lagen erscheint angemessen, um eine individuell an die Notwendigkeiten der Patienten angepasste Therapie zu ermöglichen. Es ist anzumerken, dass in der Studie DIA3009 mindestens 3 Messungen erfolgen mussten. Um eine Titration zu rechtfertigen, mussten demnach mindestens 2 von 3 Messungen über dem Grenzwert liegen. Hinzuzufügen ist, dass bei vorheriger Hypoglykämieneigung, der behandelnde Arzt eine weitere Auftitrierung unterlassen konnte. Dies entspricht dem in der Praxis angewendeten Vorgehen. Gerade Patienten, die bisher ausschließlich mit Metformin therapiert wurden und für die eine erste Therapieeskalation im Sinne einer Kombination bestehend aus Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum angezeigt ist, weisen in der überwiegenden Zahl weniger Co-Morbiditäten sowie ein geringeres Alter auf, als dies bei Patienten in	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
höheren Eskalationsstufen (und längerer Krankheitsdauer) der Fall ist. Das bedeutet, dass für die überwiegende Zahl der Patienten in der hier betrachteten Indikation sogar ein Blutzuckerzielwert im unteren Zielwertbereich gewählt werden dürfte (siehe NVL Langfassung, Seite 26 Tabelle A2 Abschnitt 2-2, (2)).	
3) Korrelation HbA1c-Verlauf mit Auftreten hypoglykämischer Ereignisse unter Sulfonylharnstoff-Therapie Die in der Studie DIA3009 erhaltenen HbA1c-Verläufe entsprechen im Wesentlichen allen bisher von oralen Antidiabetika erhaltenen Verläufen (z.B. auch Sitagliptin und Saxagliptin). Hypoglykämien waren auch nach anfänglicher Titrationsphase unter Glimepirid-Einsatz häufiger als unter Canagliflozin. Der maximale Unterschied der HbA1c-Verläufe wird auf S. 21 des entsprechenden IQWiG-Berichtes in Woche 18 mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 0,26 Prozentpunkten festgestellt. Diese Differenz liegt noch unterhalb der als klinisch relevant eingestuften Grenze von 0,3 Prozentpunkten (6). Hinzu kommt, dass bereits ab Woche 36 die HbA1c-Werte beider Behandlungsarme etwa gleich hoch sind, ab Woche 52 der HbA1c-Wert im Mittel im Glimepirid-Arm sogar höher ist, als unter der höchsten Canagliflozin-Dosierung. Dieser Unterschied wird bis zum Ende der Studie nach 104 Wochen immer ausgeprägter (über 0,3 Prozentpunkte). Trotzdem treten unter Glimepirid-Behandlung mehr hypoglykämische Ereignisse auf, als unter Canagliflozin. Dies zeigt, dass der HbA1c-Unterschied in der Anfangsphase als alleinige Begründung für die Hypoglykämiehäufigkeit nicht plausibel ist.	Ein möglicher Einfluss des straffen Glimepirid-Titrationsschemas auf das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleichsarm kann auch nicht durch die nachgereichten Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zu den HbA1c-Verläufen der deutschen Zielpopulation der Studie DIA3009 entkräftet und ausgeschlossen werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

(1) Fachinformation zu Glimepirid-ratiopharm 1 mg/ 2 mg/ 3 mg Tabletten, Stand der Information Juli 2013.

(2) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes Langfassung. Stand: 2014 April http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf (abgerufen am 30. Jun 2014).

(3) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes Kurzfassung. Stand: 2014 April http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-3.pdf (abgerufen am 30. Jun 2014)

(4) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin Vom 1. Oktober 2013.

(5) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sitagliptin Vom 1. Oktober 2013.

(6) EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Stand: 2012 May 14.

5.10 Stellungnahme des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen e.V, Dr. Klausmann

Datum	07. Juli 2014
Stellungnahme zu	Canagliflozin / Invokana
Stellungnahme von	Herrn Dr. med. Gerhard Klausmann

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Herrn Dr. med. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG schlussfolgert in seiner Nutzenbewertung des SGLT-2-Hemmers Canagliflozin, dass kein Zusatznutzen belegt sei. Dem können die Autoren dieser Stellungnahme nicht zustimmen. Nach ihrer Überzeugung ist ein Zusatznutzen klar zu bejahen. Als besondere Vorteile von Canagliflozin sind das niedrige Hypoglykämierisiko sowie die Reduktion von Körpergewicht und Blutdruck zu nennen. Der Zusatznutzen von Canagliflozin wird durch eine Reihe von Studien belegt. Signifikante Verbesserungen der glykämischen Kontrolle bei sehr niedrigem Hypoglykämie-Risiko und positive Effekte auf Körpergewicht und Blutdruck wurden sowohl für die Monotherapie als auch für den Einsatz als Kombinationspartner von Metformin, Sitagliptin, dem Sulfonylharnstoff Glimepirid und Insulin gefunden [1-4].	Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine Gewichtsreduktion und eine Reduktion des Blutdrucks beobachtet14. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.
Besonders kritikwürdig erscheint die Entscheidung des IQWiG, die Resultate der Studie DIA3009 zur Nutzenbewertung nicht heranzuziehen. Nicht zum ersten Mal entzieht sich das IQWIG mit formalen Argumenten der Aufgabe, Studiendaten wissenschaftlich zu bewerten.	Die Aussagekraft der Studie DIA3009 ist unter anderem durch die fehlende Möglichkeit der Dosiserhöhung bei Canagliflozin, durch das straffe Glimepirid-Titrationsschema, dem zusätzlich ein niedriger Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dL; Orientierungsgröße des Therapieziels14: 100 - 125 mg/dL) zugrunde liegt und durch den niedrigschwelligen Grenzwert für dokumentierte Hypoglykämien (< 70 mg/dL) derart eingeschränkt, dass sich keine valide Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.
Die formale Argumentation des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Sie stützt sich auf das Studiendesign, das eine Titration mit Ausrichtung auf	

Stellungnehmer: Herrn Dr. med. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
das Erreichen eines Blutzuckerzielwerts (Nüchternplasmaglukose ≤ 110 mg/dl) nur für den Glimepiridarm, nicht jedoch für die Canagliflozinarme vorsah: Die Studie, so das IQWiG, vergleiche zwei Therapieregimes, nicht allein zwei Wirkstoffe. Damit bleibt nach Darstellung des IQWiG unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder die Therapiestrategien zurückzuführen sind. Doch beide Therapien wurden analog zur Fachinformation durchgeführt [5,6]. Hätte man etwa von der Fachinfo abweichen sollen? Würde man dieser Argumentation des IQWiG folgen, wäre ein Großteil der Studien, die einen Vergleich zwischen Insulin und oralen Antidiabetika vornehmen, wertlos. Ein wichtiges Beispiel der jüngeren Vergangenheit stellt die ORIGIN-Studie dar [7].	Der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchtern-Plasmaglukose < 110 mg/dL) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm liegt bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien für die Einstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, erfolgte nicht. Ein Wechsel in die nächsthöhere Dosisstufe war zudem bereits vorgesehen, wenn mehr als die Hälfte der Blutzuckermesswerte in den zwei Wochen vor der Visite über 110 mg/dL lagen. Dies bedeutet, dass Patienten, deren Nüchternplasmaglukose zeitweise unter 110 mg/dL lag, dennoch für eine Auftitration infrage kamen.
Auch die unter Sulfonylharnstoffen vermehrt beobachteten Hypoglykämien lässt das IQWiG aus formalen Gründen unberücksichtigt. Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen in den ersten Wochen der Studie, so das IQWiG, seien auf die einseitige Möglichkeit einer Zielwerterreichung für Glimepirid zurückzuführen. Der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien korrespondiere mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Auch hier lasse sich nicht beantworten, ob die beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder auf die Therapiestrategie zurückzuführen sind. Doch die Einschätzung des IQWiG steht im Widerspruch zu Erkenntnissen einer Post-hoc-Analyse von Daten der Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Studie [8]. Die Daten von mehr als 10.000 Teilnehmern bestä-	Durch die strikten Vorgaben bei der Wahl der Dosierung sank der HbA1c-Wert bei den Patienten im Glimepirid-Arm zu Studienbeginn vergleichsweise stark ab. Das Auftreten von Hypoglykämien war dementsprechend in diesem Zeitraum (bis ca. Woche 18) besonders gehäuft. Im Vergleich zu anderen Studien mit Sulfonylharnstoffen wurde die maximale Dosierung in der Studie schnell erreicht (Median 13 Wochen in der Gesamtpopulation) und war vergleichsweise hoch (Dosisstufe mit der in Deutschland zulässigen maximalen Tagesdosis von 6 mg Glimepirid bei 42% der Patienten und Dosisstufe mit 8 mg Glimepirid bei 34% der Patienten der Gesamtpopulation). Ein möglicher Einfluss des straffen Glimepirid-Titrationsschemas auf das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleichsarm kann auch nicht durch die nachgereichten Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zu den

Stellungnehmer: Herrn Dr. med. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tigten die Korrelation zwischen der Intensität der Blutzucker-Einstellung und dem Risiko schwerer Hypoglykämien. Doch stärkere Reduktionen des HbA1c in den ersten vier Monaten der Therapie waren nicht mit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko assoziiert, wohl aber – unabhängig von der Therapie – eine schlechte glykämische Kontrolle [8].	HbA1c-Verläufen der deutschen Zielpopulation der Studie DIA3009 entkräftet und ausgeschlossen werden.
Von besonderer Bedeutung für die Frage nach einem Zusatznutzen von Canagliflozin erscheint aus unserer Sicht der Aspekt der Therapiesicherheit. Das Hypoglykämie-Risiko spielt hier eine zentrale Rolle. Zahlreiche Publikationen bescheinigen den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [9-11]. Die Therapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen zählt zu den drei führenden Ursachen für Notfall-Einweisung in ein Krankenhaus [12]. Bei adipösen Diabetikern unter Glibenclamid-Therapie betrug die jährliche Hypoglykämie-Rate im 10-Jahres-Follow-up der UKPD (United Kingdom Prospective Diabetes)-Studie immerhin 17,5 %, obwohl die Patienten nach heutigen Maßstäben in einem eher ungünstigen hyperglykämischen Bereich eingestellt waren [13]. In Deutschland nimmt die Anzahl schwerer Hypoglykämien unter der Medikation mit lang-wirksamen Sulfonylharnstoffen zu [14]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz assoziiert [15,16]. Von Canagliflozin hingegen geht kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko aus [2,17,18].	

Stellungnehmer: Herrn Dr. med. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nicht nur die Autoren der vorliegenden Stellungnahme bewerten das mit der Anwendung von Sulfonylharnstoffen assoziierte Hypoglykämie-Risiko als gravierendes Problem im klinischen Alltag. Auch die Nationale VersorgunsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ verweist auf das Hypoglykämie-Risiko – vor allem lang wirkende Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid und Glimepirid können lang anhaltende Hypoglykämien (bis zu 72 Stunden) verursachen [19]. Dem steht das niedrige Hypoglykämie-Risiko unter der Therapie mit Canagliflozin gegenüber, woraus sich ein eindeutiger Zusatznutzen des SGLT-2-Hemmers ableitet.	Die Studienergebnisse der Studie DIA3009 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel stark verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum
Als weiterer Zusatznutzen ist die mit der Anwendung von Canagliflozin verbundene Gewichtsreduktion anzuführen, die durch mehrere Studien belegt wurde [20-22]. Generell gehen von einer Reduktion des Körpergewichts signifikant positive Auswirkungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren aus. Bei Patienten mit Typ-- Diabetes führt Gewichtsverlust zu einer signifikanten Verbesserung der Glykämie, des Blutdrucks, der Triglyceride und des HDL-Cholesterins – so das Ergebnis einer Analyse der Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Studie [23]. Dass das IQWiG diesen Zusatznutzen negiert, ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.	Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine Gewichtsreduktion und eine Reduktion des Blutdrucks beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Canagliflozin zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen und Hypovolämie.
Auch der Aspekt der Blutdrucksenkung verdient aus unserer Sicht Aufmerksamkeit bei der Beurteilung des Zusatznutzens. Bei Typ-2-Diabetikern wurde eine Hypertonie-Inzidenz von mehr als 60% berichtet [24]. Canagliflozin und weitere SGLT-2-Hemmer zeigten in mehreren Studien eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks [20-	

Stellungnehmer: Herrn Dr. med. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
22,25-27]. Nachdem arterielle Hypertonie das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetikern vervierfacht, wird bei dieser Patientengruppe eine Blutdrucksenkung auf < 140/85 mmHg oder auch < 140/80 mmHg empfohlen [19,24,28]. Die Daten der FEVER-Studie zeigen eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos in Verbindung mit einer Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks von 142 auf 138 mmHg [29]. Die Nationale VersorgungsLeitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes bezieht sich in ihrer Empfehlung eines Blutdruckziels < 140/80 mmHg explizit auf „direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie und Retinopathie“ [19]. Vor dem Hintergrund der hohen Hypertonie-Prävalenz bei Typ 2 Diabetikern und des damit verbundenen kardiovaskulären Risikos stellt der Blutdruck-reduzierende Effekt durch Canagliflozin zweifellos einen Zusatznutzen dar.	
Die Autoren der vorliegenden Stellungnahme widersprechen der Einschätzung des IQWiG, wonach dem SGLT-2-Hemmer Canagliflozin kein Zusatznutzen zuzusprechen ist. Die Argumentation des Instituts ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Zum wiederholten Male ist zu beklagen, dass den Diabetes-Patienten in Deutschland der Zugang zu einer international anerkannten Standardtherapie verwehrt werden soll.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. Diabetes Care 2013;36:2508-2515
2. Bhatia J, Gamad N, Bharti S, Arya DS. Canagliflozin-current status in the treatment of type 2 diabetes mellitus with focus on clinical trial data. World J Diabetes 2014;5:399-406
3. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes Metab 2013;15:372-382
4. Sinclair A, Bode B, Harris S, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. BMC Endocr Disord 2014;14:37
5. Fachinformation Glimepirid (Stand: Juli 2014).
6. Fachinformation Invokana (Stand: Juli 2014).
7. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-328
8. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ;340:b5444
9. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007;147:386-399
10. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006;24:115-121
11. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004;71:335-342
12. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med 2011;365:2002-2012
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589
14. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care 2012;35:972-975
15. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-1418
16. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009;301:1565-1572
17. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;382:941-950

18. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:1232-1238

19. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 3, August 2013, zuletzt geändert: April 2014. Verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM2-Ther-lang_Endversion_270813.pdf

20. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. pii: S0168-8227(14)00098-9. doi: 10.1016/j.diabres.2014.02.014. [Epub ahead of print]. Diabetes Res Clin Pract 2014

21. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2012;5:313-327

22. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2013;6:453-467

23. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011;34:1481-1486

24. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013;34:3035-3087

25. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. Diab Vasc Dis Res 2012;9:117-123

26. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. J Am Soc Hypertens 2014;8:330-339

27. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. Diabetes Obes Metab 2014;16:467-477

28. Nationale Versorgungsleitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version 5, September 2010. Zuletzt geändert Mai 2013. Verfügbar unter http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001d.html.

29. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. Eur Heart J 2011;32:1500-1508

5.11 Stellungnahme AstraZeneca

Datum	07.07.2014
Stellungnahme zu	Canagliflozin (Invokana®)
Stellungnahme von	AstraZeneca

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AstraZeneca möchte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Canagliflozin (Invokana®) Stellung nehmen. AstraZeneca ist mit einem Portfolio an Diabetesprodukten in Deutschland vertreten, u.a. SGLT-2 Inhibitoren, weshalb sie von dem Verfahren zu Canagliflozin (Janssen-Cilag GmbH) direkt betroffen sind. **1. Anerkennung des Nüchtern-Blutzuckerwert von <110 mg/dl als angemessenes Blutzuckerziel während der Einstellungsphase der Sulfonylharnstoffe** Das IQWiG bewertet in der vorliegenden Nutzenbewertung die normnahe Blutzuckersenkung mit dem Nüchtern-Blutzuckerzielwert von <110mg/dL als „*straffe Titrationsvorgabe*“. IQWIG Argumentation *S. 19* *Diesen Kriterien ist zu entnehmen, dass in der Studie DIA3009 straffe Titrationsvorgaben für Glimepirid vorlagen. Dies äußert sich insbesondere in der Vorgabe eines konkreten normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternplasmaglukosewert ≤ 110 mg/dl); zumal die Dosis auch für Patienten erhöht werden sollte, deren*	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nüchternplasmaglukosewerte in bis zur Hälfte aller Messungen unter 110 mg/dl und damit im Normbereich lagen. Auf eine Titration sollte verzichtet werden, wenn Hypoglykämien auftraten, die aus Sicht des Prüfarztes eine Dosiserhöhung ausschlossen. <u>Position AstraZeneca</u> Der G-BA hat in den Verfahren zu DPP4-Inhibitoren die normnahe Blutzuckersenkung (Nüchtern-Blutzuckerwert (NBZ) von <110 mg/dL) bereits als angemessenes Blutzuckerziel anerkannt: *„Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dL, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoff vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird."* (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013c) In der aktuell gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie steht der Bereich für die Erreichung des Nüchternblutzuckerwerts von 100-125 mg weiterhin als Empfehlung. **Tabelle A. 3: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes** **Indikator** | **Orientierungsgrößen der Therapieziele** | **mg/dl** | **mmol/l** • Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös) | **100-125** | **5,6-6,9** Quelle: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013)	Der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchtern-Plasmaglukose < 110 mg/dL) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm liegt bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien für die Einstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, erfolgte nicht. Ein Wechsel in die nächsthöhere Dosisstufe war zudem bereits vorgesehen, wenn mehr als die Hälfte der Blutzuckermesswerte in den zwei Wochen vor der Visite über 110 mg/dL lagen. Dies bedeutet, dass Patienten, deren Nüchternplasmaglukose zeitweise unter 110 mg/dL lag, dennoch für eine Auftitration infrage kamen.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Gewichtsveränderung ist ein patientenrelevanter Endpunkt <u>IQWIG Argumentation</u> S. 37 *Endpunkte* *Mit Ausnahme des Endpunkts Gewichtsveränderung sind die vom pU in seiner Fragestellung (Modul 4B Abschnitt 4.2.2) genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung des Endpunkts Gewichtsveränderung siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [11]. Der pU hat für die vorliegende Bewertung keine neuen relevanten Argumente zur Berücksichtigung des Endpunkts Gewichtsveränderung geliefert.* <u>Position AstraZeneca</u> Die Vermeidung therapiebedingter Gewichtszunahme ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der im Rahmen von Nutzenbewertungen antidiabetischer Therapien aus folgenden Gründen Berücksichtigung finden sollte: • Negative substanzspezifische Wirkungen auf das Gewicht sind eine bekannte Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen (Ratiopharm GmbH, 2010), welche nach dem aktuellen Stand der Forschung auch als patientenrelevant angesehen wird. Dementsprechend definieren aktuelle Leitlinien (z. B. NVL) die Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme als ein wichtiges Therapieziel. (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013)	Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine Gewichtsreduktion und eine Reduktion des Blutdrucks beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Die EMA schätzt Gewichtszunahme als eine unerwünschte Nebenwirkung von Medikamenten für die Behandlung von Typ 2-Diabetes mellitus ein und setzt voraus, dass die neuen Substanzen keine Gewichtzunahme hervorrufen sollten. *A new glucose-lowering agent should preferably show a neutral or beneficial effect on parameters associated with cardiovascular risk (e. g. body weight, blood pressure, lipid levels)….. Weight gain is frequent in diabetic patients trying to implement intensive glucose control. The evolution of body weight will also be taken into account in the global evaluation of the efficacy and safety, particularly in type 2 diabetic patients.* • Das IQWiG hat seinerseits im Rahmen von früheren Nutzenbewertungen die Gewichtszunahme als patientenrelevanten Endpunkt identifiziert. „Veränderungen im Körpergewicht bzw. BMI treten häufig bei einer Behandlung mit blutzuckersenkenden Medikamenten auf und werden als unerwünschtes Ereignis eingestuft“ ((Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2008); IQWiG-Projekt A05-05A: Nutzenbewertung Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2); „Ein unter vielen Blutzucker senkenden Therapien regelmäßig auftretendes unerwünschtes Ereignis ist eine Gewichtszunahme.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2007); IQWiG-Projekt A05-23: Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide). In der Literatur wird ein potenzieller Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Mortalität bei übergewichtigen Typ 2-Diabetikern diskutiert. (Lean,ME et al., 1990; Logue,J et al., 2013; Sjostrom,L et al., 2012; Williamson,DF et al., 1999) Eine ausführliche Darstellung dieser Gründe mit Angabe von Referen-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zen ist unserer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Forxiga® vom 05.04.2013 sowie zur Nutzenbewertung von Xigduo vom 05.06.2014 zu entnehmen. (AstraZeneca GmbH, 2014; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA et al., 2013) **3. DPP4-Inhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie** Im Anwendungsgebiet B definiert der pU neben der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff) eine alternative Vergleichstherapie (Metformin plus Sitagliptin) für eine Patientenpopulation für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind. <u>IQWIG Argumentation</u> S.6 *In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die spezielle Patientenpopulation des pU als nicht relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet angesehen und im Folgenden auch nicht weiter betrachtet.* <u>Position AstraZeneca</u> Unabhängig von der Nicht-Eignung einer Sulfonylharnstoff-Therapie für die vom pU definierte Patientenpopulation können DPP4-Inhibitoren (Sitagliptin, Saxagliptin) als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden. Analog zum Verfahren Dabrafenib (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014); Tragende Gründe, 03. April 2014) verweisen wir auf die Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:	Die Studie DIA3006 kann nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da die Kombination von Sitagliptin mit Metformin, wie sie im Vergleichsarm vorgesehen war, nicht der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizini-

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. *Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende* *Kriterien zu berücksichtigen:* *1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.* *2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.* *3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.* *4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.* Zu 1. DPP4-Inhibitoren sind zugelassen bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus	schen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken, siehe Fachinformation Januvia® (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013). Zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie kommt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bei denen der Blutzucker mit Diät und Bewegung plus einer Monotherapie mit Metformin nicht ausreichend gesenkt werden konnte, nicht in Betracht. Zu 3. Der G-BA beschied einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen sowohl für Sitagliptin/Metformin als auch für Saxagliptin/Metformin. Zu 4. Die medikamentöse Therapie mit einem DPP-4- Inhibitor plus Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bei denen der Blutzucker mit Diät und Bewegung plus einer Monotherapie mit Metformin nicht ausreichend gesenkt werden konnte entspricht dem aktuellen und allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. In der NVL wird die Kombination von Metformin mit DPP4-Hemmern als dritte Stufe im Therapiealgorithmus empfohlen ((Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca GmbH. Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Xigduo [unveröffentlicht]. 5-6-2014

2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA and AstraZeneca GmbH. Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Forxiga [unveröffentlicht]. 5-4-2013

3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and beitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung, 1. Auflage. 2013 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV - Saxagliptin/Metformin. 2.5.2013a [Zugriff: URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV Saxagliptin. 1.10.2013b [Zugriff: 4.6.2014b]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe. Zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Sitagliptin. 1.10.2013c [Zugriff: 4.6.2014c]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib. 3.4.2014 [Zugriff: 2.7.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2758/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_TrG.pdf.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Exenatide bei Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report. 17.9.2007 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05A. 26.11.2008 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.

10. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. Diabet Med 1990; 7 (3): 228-233.

11. Logue J, Walker JJ, Leese G, Lindsay R, McKnight J, Morris A, et al. Association between BMI measured within a year after diagnosis of type 2 diabetes and mortality. Diabetes Care 2013; 36 (4): 887-893.

12. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Januvia®, 25 mg, 50 mg, 100 mg Filmtabletten. 2013 [Zugriff: 7.7.2014]. URL: http://www.fachinfo.de/suche/fi/010175.

13. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA 2012; 307 (1): 56-65.

14. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in overweight white men aged 40-64 years. Am J Epidemiol 1999; 149 (6): 491-503.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Canagliflozin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. Juli 2014 von 10.06 Uhr bis 11.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**
Herr Dr. Böhme
Herr Dr. Fleischmann
Frau Dr. Peters
Frau Wilbertz

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**
Frau Dr. Ujeyl
Herr Dr. Wille
Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):**
Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**
Herr Dr. Bornholdt
Herr Prof. Dr. Paar

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**
Herr Dr. Fassbender
Herr Pfarr

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**
Frau Beck
Frau Dr. Jung

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**
Frau Orben
Herr Dr. Rasch (nicht anwesend)
Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis Pharma GmbH:**
Frau Dr. Koch
Frau Saliba

Angemeldeter Teilnehmer für den **Berufsverband Niedergelassener Diabetologen e. V. (BVND):**
Herr Dr. Klausmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**
Frau Merens
Herr Dr. Bergner

Beginn der Anhörung: 10.06 Uhr
(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße die in den Saal Eingetretenen ganz herzlich, die Teilneh-mer der mündlichen Anhörung im Rahmen der 106. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Ich darf mich jedenfalls denen, die mich noch nicht kennen, vorstellen. Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich vertrete in die-ser Sitzung heute Herrn Hecken, der kurzfristig verhindert ist. Für die, die die Verfahrensordnung nicht kennen, es sei einfach gesagt, ich bin sogenannter benannter Vertreter, ständiger Vertreter von Herrn Hecken im Un-terausschuss Arzneimittel.

Jedenfalls herzlich willkommen zu der Anhörung. Es geht heute um den Wirkstoff Canagliflozin/Invokana. Er-lauben Sie mir zu Anfang ein paar geschäftsleitende Bemerkungen für diejenigen, die zum ersten Mal da sind. Ich nehme Persönlichkeiten wie Herrn Fleischmann oder Professor Paar oder Herrn Wille aus; die kennen das Verfahren mittlerweile. Es wird hier Wortprotokoll geführt, es läuft ein Tonband mit. Deswegen wäre meine Bitte, dass Sie vor Ihren Wortbeiträgen Ihren Namen und die Institution nennen, die Sie vertreten. Ansonsten sind wir im Grunde völlig frei in der entsprechenden Wortmeldung. Meine Bitte wäre nur, sich zu melden, da-mit wir zu einer geordneten Anhörung und Diskussion kommen.
Es geht heute, wie gesagt, um Canagliflozin, Handelsname Invokana. Es gibt eine Nutzenbewertung des IQWiG zu diesem Wirkstoff. Es geht um das Thema Diabetes im Alter von 18 Jahren und älter mit dem Typ-2-Diabetes. Auf Seite 32 des IQWiG-Votums kommt das IQWiG in den verschiedenen Kombinationen jeweils dazu, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist. Das ist der Hauptpunkt der heutigen Diskussion. Zu dieser Bewertung des IQWiG haben schriftlich Stellung genommen natürlich der pU, Janssen-Cilag, die Arzneimittelkommission der deut-schen Ärzteschaft, AkdÄ, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Forschergruppe Diabetes e. V., München, der Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly Deutschland, Novar-tis Pharma GmbH, Sanofi-Aventis und der vfa, der Verband forschender Arzneimittelhersteller. So weit, so gut, so weit bekannt.

Ich möchte jetzt für das Protokoll feststellen, wer von denen, die sich angemeldet haben, da sind. Wir müssen es für das Protokoll einfach festhalten. Ich gehe die Liste durch, die mir vorliegt. Mit der Reihenfolge ist keine Rangfolge verbunden, insbesondere nicht, was Hierarchien in den verschiedenen Unternehmen angeht. Herr Fleischmann, ich schaue Sie an. Sie stehen bei mir an zweiter Stelle. Sie haben dann gleich das erste Wort. Ich fange mit Herrn Dr. Böhme an, auch Herr Fleischmann, Frau Dr. Peters und Frau Wilbertz sind anwesend. Dann komme ich zur AkdÄ. Ich sehe Herrn Dr. Wille und Frau Dr. Ujeyl. Ich komme zur Deutschen Diabetes Gesell-schaft, Herr Professor Gallwitz und Herr Professor Müller-Wieland, von Sanofi-Aventis Herr Dr. Bornholdt und Herr Professor Paar, von Boehringer Frau Dr. Fassbender und Herr Pfarr, von Lilly Deutschland Frau Beck und Frau Dr. Jung, vom vfa Frau Orben – Herr Rasch hatte sich entschuldigt –, von Novartis Frau Dr. Koch und Frau Saliba, vom Bundesverband Niedergelassener Diabetologen Herr Dr. Klausmann, und dann last, but not least von AstraZeneca Frau Merens und Herrn Dr. Bergner.

Wir kommen jetzt zum Inhalt. Lassen Sie mich kurz ein paar Ausführungen zu der Gesamtthematik machen. Ich gehe davon aus, dass, Herr Fleischmann, Sie sich insbesondere mit der Frage der Verwertbarkeit und der Be-rücksichtigung der Studie in DIA3009 auseinandersetzen. Das ist, glaube ich, der Schwerpunkt der ganzen Dis-kussion, vom IQWiG insofern kritisch gesehen. Die AkdÄ betrachtet die Studie im Grunde als nicht verwertbar. Auch das wird ein Schwerpunkt der Diskussion sein. Dann geht es um das Thema der Titrationsschritte, im Grunde um die Frage der Therapieintensivierung, Fragen der SH-Dosierung um 8 mg. Ich blättere einmal durch: Endpunkt Hypoglykämien, therapeutische Relevanz von Gewichtsveränderungen, therapeutische Rele-vanz von Blutdrucksenkungen. Dann geht es um das onkologische Profil, ob es Hinweise etc. pp. gibt. – Damit habe ich aus meiner Sicht kurz die Schwerpunkte skizziert, um die es gehen könnte. Sie sind natürlich völlig frei, das

eine oder andere vorzutragen, was Sie für richtig halten. Meine Bitte und Anregung wäre nur, dass Sie jetzt nicht aus Ihren schriftlichen Stellungnahmen ellenlang zitieren, sondern sich im Grunde präzise auf Schwerpunkte konzentrieren.
Wir steigen dann in die Diskussion ein. Ich gehe davon aus, dass sich in erster Linie der pharmazeutische Un-ternehmer zu Wort melden wird. Ich nehme an, Herr Fleischmann, dass Sie einsteigen wollen. Wenn, dann hätten Sie jetzt das Wort.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Vielen Dank, Herr Dr. Vöcking. In der Tat würden wir gern die Möglich-keit wahrnehmen, einleitend ein Statement abzugeben. Herzlichen Dank für die Möglichkeit, dass wir hier Stel-lung nehmen dürfen. Sie haben schon die allerwichtigsten Punkte aufgezählt, die in der Diskussion eine Rolle spielen. Ich möchte mir erlauben, in der gebotenen Kürze darauf einzugehen.
Vorher erlauben Sie mir aber bitte, das Team, mit dem Janssen-Cilag hier vertreten ist, vorzustellen: zu meiner Linken Dr. Natalie Peters, Biologin und hauptverantwortlich für das Dossier von Canagliflozin, daneben Frau Sabine Wilbertz, Gesundheitsökonomin, verantwortlich für die Themen Kosten und Epidemiologie im Dossier, und zu meiner Rechten Dr. Franz Böhme, verantwortlicher Mediziner für das Thema Diabetes im Hause Jans-sen-Cilag und auch mitverantwortlich für das Dossier Canagliflozin. Mein Name ist Jochen Fleischmann, ich lei-te den Bereich Marktzugang bei Janssen-Cilag.
Wir sprechen heute über Canagliflozin. Canagliflozin ist zugelassen zur Behandlung von Typ-2-Diabetes-mellitus entweder als Monotherapie nach Versagen von Metformin oder als Kombinationstherapie mit ver-schiedenen Kombinationspartnern. Es handelt sich dabei um einen neuen Wirkmechanismus, der, wie wir meinen, eine Bereicherung der Therapieoptionen im Bereich des Typ-2-Diabetes-mellitus darstellt. Canagliflo-zin ist, wie Sie wissen, ein SGLT2-Inhibitor, als solcher adressiert er die Überexposition von SGLT2 in der Niere und wirkt dadurch, dass er die Glukoselast im Körper durch Ausscheidung im Urin senkt. Nicht nur die Tatsache – das sollte hier klar gesagt sein –, dass es sich um einen neuen Wirkmechanismus handelt, spricht für Canag-liflozin, aus unserer Sicht sind die zusatznutzenrelevanten Leistungsmerkmale und die Datenlage sehr relevant, um zu zeigen, dass es sich um einen Wirkstoff mit hohem Potenzial für die Versorgung handelt. Dieses Poten-zial verdient aus unserer Sicht eine positive Zusatznutzenbewertung.
Lassen Sie mich, bevor ich in die Zusatznutzenbewertung einsteige, kurz etwas zum Bedarf sagen. Es ist, glaube ich, unstrittig, dass in der Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus immer noch ein sehr großer Bedarf an neu-en Ansätzen, an neuen Optionen vorhanden ist. Trotz zahlreicher schon vorhandener Möglichkeiten ist es so, dass viele Patienten noch sehr schwer therapierbar sind. Mindestens 40 Prozent erreichen ihre Blutzuckerziele nicht, die Patienten haben häufig Probleme mit Übergewicht oder Gewichtszunahme, und auch bei der Blutzu-ckereinstellung sind nur circa 25 Prozent optimal eingestellt. Das heißt also, trotz schon vorhandener Thera-pieansätze braucht es hier neue Optionen. Die meisten der vorhandenen Therapieansätze sind insulinabhän-gig. Das heißt, sie beruhen auf der Insulinsekretion oder der Insulinwirkung. Das geht einher mit langfristig nachlassender Wirksamkeit und zunehmendem Betazellverlust. Das alles haben SGLT2-Inhibitoren nicht, Canagliflozin im Besonderen nicht. Insofern ist es eine Bereicherung für die Therapieoptionen. – So viel zum Bedarf.
Kommen wir zur Studienlage. Auch die Studienlage spricht aus unserer Sicht für Canagliflozin. Es handelt sich hier um eines der größten Studienprogramme, das je im Diabetes mellitus Typ 2 gelaufen ist. Canagliflozin wurde in neun Phase-III-Studien an insgesamt 10.285 Patienten untersucht. Unter diesen Studien befinden sich, was im Kontext von heute sehr wichtig ist, auch aktiv kontrollierte Studien gegen den Sulfonylharnstoff Glimepirid und zwei weitere aktiv kontrollierte Studien gegen den schon zusatznutzenbewerteten DPP4 Hemmer Sitagliptin. Besonders wichtig zu erwähnen: Es läuft auch ein groß angelegtes Langzeitstudienpro-gramm mit weiteren 10.000 Patienten, drei große Langzeit-Outcome-Studien sind hier am Laufen. Es werden natürlich die Langzeitsicherheit und Effektivität getestet. Schwerpunkte sind die mikrovaskulären und renalen Outcomes. Eine dieser Studien läuft bereits seit 2009. Zwei von diesen drei Studien werden 2017 Ergebnisse liefern. Eine weitere, die erst vor kurzem angestoßen wurde, wird dann 2019 Ergebnisse liefern. Wir sind über-zeugt, dass

sich viele schon aus der jetzigen Studienlage erkennbare und für die frühe Nutzenbewertung rele-vanten Vorteile von Canagliflozin auf diese Weise noch erhärten werden.

Kommen wir zum Thema Zusatznutzenbewertung und hier insbesondere die Zusatznutzen-bewertung im soge-nannten Anwendungsgebiet B, nämlich die Zweifachkombination von Canagliflozin mit Metformin. Wir als Janssen-Cilag waren, als wir am 16. Juni den IQWiG-Bericht in den Händen hielten, einigermaßen enttäuscht. Sie hatten es gesagt, Canagliflozin wurde da mit dem Stempel „kein Zusatznutzen“ versehen. Dabei spielte die Abwägung der Nutzenargumente an sich keine Rolle, sondern die Studie DIA3009 wurde als solche nicht für geeignet befunden, eine Zusatznutzenbewertung durchzuführen, und die Bewertung an dieser Stelle abgebro-chen. Sie können sicher verstehen, dass dies für uns angesichts des umfangreichen Studienprogramms und der überzeugenden Leistungsdaten in keiner Weise zufriedenstellend ist. Wie in unserer Stellungnahme ausge-führt, sind wir der Meinung, dass die Nichtanerkennung der Studie DIA3009 nicht sachgerecht ist und auch ge-gen das Gleichbehandlungsgebot verstößt. Wenn man die Studie DIA3009 anerkennt, dann sind wir der Mei-nung, dass wir hier einen klaren Vorteil von Canagliflozin zeigen können, und zwar insbesondere hinsichtlich Vermeidung von Hypoglykämien und Reduzierung von Gewicht. Dieser Vorteil wird nicht durch Nachteile auf der Schadenseite aufgewogen. Außerdem spre-chen das Langzeitstudienprogramm und die gezeigten Sicher-heitsmerkmale für Canagliflo-zin. Bei den gezeigten Sicherheitsmerkmalen sei insbesondere darauf verwiesen, dass sich hier keine Hinweise auf ein erhöhtes Tumorrisiko in den bisherigen Studiendaten von Canag-liflozin fanden, insbesondere nicht auf Erhöhung von Blasenkrebsrisiko. Betrachtet man das alles zusammen, sind aus unserer Sicht die Voraussetzungen für einen beträchtlichen Zu-satznutzen erfüllt.

Ich möchte auf einige dieser Punkte im Detail eingehen. Zum einen hat das IQWiG die Stu-die DIA3009 für die Zusatznutzenbewertung nicht als geeignet anerkannt und hat dabei ins-besondere darauf verwiesen, dass hier Therapiestrategie plus Wirkstoff jeweils verglichen würden, also auf der einen Seite eine fixe Dosierung von Canagliflozin, entweder 100 mg oder 300 mg, und auf der anderen Seite der auf einen Zielwert titrierte Sul-fonylharnstoff Glimepirid. Weil das so verglichen wird, ist keine Aussage über den Unterschied zwischen den Wirkstoffen möglich. Es sei hier darauf verwiesen, dass in diesem Fall – auf der einen Seite ein Wirkstoff, der immer in fixen Dosen gegeben wird, auf der anderen Seite ein titrier-ter Wirkstoff – immer der Vergleich fixe Dosis versus Titration vorliegt. Das heißt, es wird immer ein Vergleich von unterschiedlichen Therapiestrate-gien sein. Die eigentliche Frage, die man hier beantworten muss, ist aus unserer Sicht doch: Wann ist der Un-terschied so akzeptabel, dass man trotzdem eine Aussage über den Zusatznutzen treffen kann? Wenn man in die Entscheidungshilfe des G-BA geht, dann hat der G-BA als Entscheidungsgremi-um implizit einen Standard festgelegt, wann das der Fall ist, nämlich in der Zusatznutzenbe-wertung von Saxagliptin und Metformin. In die-ser Zusatznutzenbewertung lag eine ganz ähnliche Situation vor wie in der jetzt zu diskutierenden Zusatznut-zenbewertung. Damals gab es auch den Punkt: Therapiestrategien sind unterschiedlich, und damit ist ein Ver-gleich nicht möglich. Am Ende hat der G-BA diese Studien trotzdem anerkannt und hat auf einen positiven Zu-satznutzen geschlossen. Aus unserer Sicht liegt bei Canagliflozin ein wesentlich ähnlicher Fall vor. Das sieht man insbesondere, wenn man sich die relevanten Studien – das ist die Saxagliptin/Metformin-Studie versus Glipizid und die DIA3009, die Canagliflozin mit Glimepirid vergleicht – ansieht. So sind da wesentliche Struk-turmerkmale erst einmal gleich, beispielsweise die HbA1c-Ausgangswerte. Die lagen bei Saxagliptin bei 7,7, bei Canagliflo-zin leicht darüber, bei 7,78 und 7,85. Beide Studien dauerten 104 Wochen, hatten ähnliche Titrati-onsvorgaben, ähnliche Populationen, und auch die Endwerte im HbA1c waren sehr ähnlich. Wenn man den HbA1c-Verlauf darstellt – wir haben das in unserer schriftlichen Stel-lungnahme gemacht –, stellt man fest, es 6 sind sehr ähnliche Verläufe. Man schaut hier auch auf den maximalen Abstand von niedrigstem HbA1c-Wert im SU-Arm versus dem Ver-gleichsarm. Der ist bei Canagliflozin 0,23 versus 0,3 bei Saxagliptin, also bei Canag-liflozin noch etwas geringer. Insgesamt ist hier also eine wesentlich ähnliche Situation vorliegend,

und schon aus Gründen der Gleichbehandlung müsste die Studie DIA3009 daher anerkannt werden.
Das IQWiG hat auch noch auf ein paar andere Punkte verwiesen, die hier möglicherweise einschränkend sein könnten, beispielsweise – Sie hatten es gesagt – 8 mg Glimepirid vorliegend in der Studie, der Dosiswechsel von Canagliflozin. Aus unserer Sicht schränken diese Punkte – das haben wir im Dossier und in der Stellung-nahme ausführlich dargelegt – die Aussagekraft nicht ein. In aller Kürze Thema 8 mg Glimepirid. Wir sind da-rauf ausführlich eingegangen. Wir haben drei Analysemethoden vorgelegt, in denen wir sozusagen das 8-mg-Glimepirid korrigieren, mit Zensierung. Wir sind der Meinung, dass das Endergebnis eine valide Aussage über den Zusatznutzen von Canagliflozin zulässt. Um hier den Blick zu vervollständigen, haben wir in der Stellung-nahme noch eine vierte Analyse vorgelegt, zumindest in Ansätzen, und zwar haben wir uns auf diejenigen Pa-tienten beschränkt, die in Ländern behandelt wurden, in denen 8 mg Glimepirid nicht zugelassen ist, diese Op-tion also überhaupt nicht zur Verfügung stand. Das schränkt auf insgesamt 30 Prozent der Patienten ein. Wenn man die Analyse vollständig durchführt, zeigt sich allerdings, dass hier sehr konsistente Ergebnisse insbesonde-re auch zu der primären Analyse, die um 8 mg zensiert, vorliegen. Wir haben diese vollständige Analyse heute mitgebracht und würden die gerne dem G-BA noch nachreichen, damit sozusagen ein Rundumblick auf das Problem 8 mg Glimepirid da ist.
Glimepirid-Titrationsschema. Auch das ist ein Thema. Wir haben das Titrationsschema 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg und optional 8 mg, falls zugelassen. Wir sind der Meinung, das ist zulassungskonform – der G-BA hat es in ei-ner anderen Entscheidung schon bestätigt – und lässt eine Aussage über die Hypoglykämieraten zu. Bedeut-sam ist hier insbesondere, dass wir auch die 1-mg-Dosierung mit in dem Schema haben und auch unter der 1-mg-Dosierung wesentlich mehr Hypoglykämien unter Glimepirid auftreten als unter Canagliflozin. Also auch das ist aus unserer Sicht keine Einschränkung.
Der letzte Punkt, das Anwendungsschema von Canagliflozin. Da liegt folgende Situation vor. In der Studie wur-de 100 mg Canagliflozin parallel zu 300 mg Canagliflozin untersucht. Das heißt, die Patienten wurden auf diese Arme randomisiert und wurden dann über die ganze Studie in diesen Dosen weitergeführt. Tatsächlich zuge-lassen in der Fachinformation ist ein Schema, bei dem es heißt, man soll mit 100 mg starten, und optional kann man auf 300 mg wechseln. Aus unserer Sicht ergibt sich auch hier keine Einschränkung der Zusatznutzenbewertung, und zwar aus folgendem Grund. Es sind hier nur Dosierungen tatsächlich zugelassen, die auch stu-diert worden sind. Es handelt sich hier auch um einen Dosiswechsel. Es ist keine echte Titration in dem Sinne, dass man langsam die Zieldosis von 300 mg sucht, sondern es ist ein optionaler Wechsel, der auch dann eintre-ten könnte, wenn 100 mg und 300 mg parallel zugelassen wären. Insgesamt sieht man hier, dass die Studie DIA3009 einen Effektkorridor vorgibt, der die tatsächlich vorhandenen Dosierungen auch wirklich studiert und Effektschätzungen über das erlaubt, was in der Realität tatsächlich vorhanden ist. Da ist insbesondere zu be-achten, dass im Bereich der Nebenwirkungen der Blick auf die 300 mg eine sehr konservative Einschätzung des Nebenwirkungsspektrums von Canagliflozin erlaubt.
Insgesamt spricht aus unserer Sicht also keiner der Punkte gegen eine Anerkennung der DIA3009 für die Zu-satznutzenbewertung. Wir sind der Meinung, dass hier eine Anerkennung stattfinden sollte. Wenn man das tut, sieht man klare Vorteile von Canagliflozin. In aller Kürze: Ein wesentlicher Vorteil ist die Hypoglykämie-vermeidung. Canagliflozin hat ein intrinsisch niedriges Hypoglykämierisiko und zeigt das auch gegen Glimepi-rid. Es produziert deutlich weniger Hypoglykämien. Die Vergleichszahlen sind hier 28,7 Prozent versus 2,5 Pro-zent bzw. 3,5 Prozent. Was besonders bedeutsam ist: Dieser Vorteil ist in der Studie über die gesamte Zeit, über die 104 Wochen, vorhanden und nicht etwa auf die ersten 18 Wochen beschränkt. Wir haben das in unserer Stellungnahme ausführlich noch einmal dargelegt. Ebenso ist das Auftreten von Hypoglykämien nicht durch die 2-mg-Titrationsschritte getriggert. Ein klarer Vorteil ist auch die Gewichtsreduktion. Auch da haben wir in der Stellungnahme noch einmal Analysen in Bezug auf den Body-Mass-Index vorgelegt. Diese zeigen nicht zuletzt, dass übergewichtige oder adipös eingestufte Patienten hier besonders profitieren. 60 Prozent dieser Patienten verlieren mindestens eine BMI-Einheit an Gewicht. Be-

sonders deutlich wird der Vorteil, wenn man Patienten mit extremer Adipositas anschaut, also BMI > 40 kg/m². Von diesen Patienten verlieren 20 Prozent 5 BMI-Einheiten an Gewicht, während sie unter Glimepirid eher zunehmen. Die therapeutische Rele-vanz dürfte hier unstrittig sein.
Man könnte dem jetzt die erhöhten Raten an Genitalmykosen und Harnwegsinfektionen entgegenhalten. Das sind im Zuge der SGLT2-Inhibitoren keine unbekannten Nebenwirkungen. Man muss dazu sagen, der Unter-schied in den Harnwegsinfektionen war bei Canagliflozin nicht statistisch signifikant, bei den Genitalmykosen natürlich sehr wohl. Um hier aber vollständige Transparenz zu schaffen, haben wir für beide Typen von Ne-benwirkungen in der Stellungnahme noch einmal ausführliche Analysen vorgelegt, auch nach Schweregrad differenziert, ob die Nebenwirkungen rezidivierend sind, usw. Wir kommen zu dem Ergebnis: In den meisten Fäl-len – ich spreche von > 95 Prozent – sind diese Nebenwirkungen leicht bis moderat. In keinem Fall wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemessen. Sie sind selten rezidivierend. Es gibt keine erhöhte Rate an Abbrüchen, sie treten vor allem in der ersten Phase der Behandlung auf und sind gut behandelbar. Zudem handelt es sich um Nebenwirkungen, die dem behandelnden Arzt im Bereich Diabetes auch bekannt sind. Aus unserer Sicht ist das also nicht ein den Zusatznutzen einschränkendes Thema.
Fasst man also zusammen, dann sehen wir hier ganz klar: Die positiven Aspekte überwiegen. Die Studie DIA3009 sollte anerkannt werden und sollte in Bezug auf den Zusatznutzen nochmals genau analysiert werden. Wenn man das tut, kommt man aus unserer Sicht zu dem Ergebnis, dass hier ein positiver Zusatznutzen, in un-serem Fall in der Höhe „beträchtlich“, vorliegt. Darum bitten wir den G-BA, diese Analyse vorzunehmen. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf Ihre Fragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Fleischmann. – Zunächst ein Kompliment. Es war ja kurz, knapp, präzise zusammengefasst, alles, was an vielleicht kritischen Punkten da war. Ich habe den Ein-druck, dass Sie sehr genau eine Anhörung analysiert haben, die vor 14 Tagen hier in diesem Raum gelaufen ist, weil verschiedene Punkte drin waren. Ich war schon auf die eine oder andere Nachfrage präpariert. Die haben Sie jetzt schon mit abgehakt. Schönen Dank jedenfalls.
Bevor ich die Fragerunde eröffne, möchte ich meinen Blick in Richtung AkdÄ richten. Herr Professor Wille, Sie haben sich zur Frage der Belastbarkeit der Studie kritisch geäußert. Meine Bitte wäre, Ihre Sicht kurz darzustel-len, damit wir vielleicht einen gewissen Kontrapunkt haben.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir sehen die Studie DIA3009 in vielen Teilen ähnlich wie das IQWiG. Ich glaube, wir können uns auf diese Studie fokussieren, weil das die einzige Studie ist, in der vom Hersteller ein Zusatznutzen in der Kombination mit Metformin beansprucht wird. Vorweg möchte ich sagen, weil das immer wieder ein Thema ist, dass für dieses Mittel wie auch für viele andere der neuen Antidiabetika bisher einfach keine Daten vorgelegt werden, trotz dieses großen Studienprogramms, die darauf ausgelegt sind, den therapeutischen Nutzen im Sinne von Folgekomplikationen, von Diabetes verschiedenster Art nachzuweisen. Es geht „wieder einmal“ um die Reduktion von Hypoglykämien. Auch in dieser Beziehung würden wir das Protokoll der Studie DIA3009 sehr kritisch sehen. Das Ziel beim Einsatz der Sulfonylharnstoffe im Rahmen der Studie war eine Sen-kung der Nüchternblutzuckerwerte unter 110. In der derzeitigen Versorgungssituation ist, glaube ich, seit 2012 national und international unisono relativ klar, dass eine solche normnahe Blutzuckereinstellung, zumindest wenn man alle Patienten betrachtet, nicht mehr dem derzeitigen Standard entspricht. Sowohl die Nationale Versorgungsleitlinie als auch die europäische und die amerikanische Leitlinie haben sehr viel differenziertere Ziele, die bei der Blutzuckereinstellung erreicht werden sollen. Sie beziehen sich darauf, was das für Patienten sind, was sie für Begleiterkrankungen haben, ob sie kardiovaskuläre Begleiterkrankungen haben. Nach den Un-terlagen, die uns zur Verfügung standen, kann ich bei der Studie DIA3009 nicht nachvollziehen, was das für Pa-tienten waren, welche Begleiterkrankungen sie zum Beispiel hatten. Zum anderen sagen die Leitlinien, dass bei Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden, HbA1c-Zielwerte unter 7 eigentlich gar nicht anzu-streben sind, was aber in der Studie DIA3009 ge-

macht worden ist. Es war zwar nicht das primäre Therapieführungsziel, sondern das war der Nüchternblutzucker. Bei einer ganzen Anzahl von Patienten ist der HbA1c-Wert unter 7 gesenkt worden. Man kann es daran sehen, dass unter Glimepirid häufiger Hypoglykämien aufgetreten sind. Ich nehme jetzt einmal die dokumentierten Daten nach einem Jahr. Unter Glimepirid waren die Hypoglykämien nach einem Jahr bei ungefähr 25 Prozent. Die Zahl der Hypoglykämien, die im ersten Jahr beobachtet worden sind, ist ungefähr dreifach höher als die Zahl der Patienten, die eine Hypoglykämie haben. Das heißt, dass die Patienten, die unter Glimepirid eine Hypoglykämie im ersten Jahr bekommen haben, weiterhin einer Therapie ausgesetzt wurden, und dies trotz vermehrten Auftretens von Hypoglykämien, im Schnitt mindestens drei pro Patient. Es ist darauf nicht reagiert worden. Die Zielwerte für die Blutzuckereinstellung sind nicht angepasst worden. Das sind Dinge, die nicht mit den derzeitigen Leitlinienempfehlungen vereinbar sind.
Die Definition der Hypoglykämien in der Studie DIA3009 war anders und sehr viel liberaler, als es zum Beispiel in den Studien zu Sitagliptin und Saxagliptin der Fall war. Die dort dokumentierten Hypoglykämien sind vom IQWiG bewertet worden. Bei Sitagliptin waren es unter 50 mg/dl. Hier sind solche ausgewertet und bewertet worden, die unter 70 mg/dl waren. Es wird, glaube ich, weitgehend im Konsens so gesehen, dass die Aussagekraft der dokumentierten Hypoglykämien unter 50 mg/dl sehr viel höher ist. Bei den schweren Hypoglykämien ist es bei der Bewertung von Sitagliptin so gewesen, dass das Kriterium für schwere Hypoglykämien Fremdhilfe war, wo ein medizinischer Einsatz zum Beispiel mit i. v. Glukose, zumindest ein medizinischer Kontakt aufgetreten sein musste, es sei denn bei Schlaganfällen oder Krampfanfällen. Bei der Studie DIA3009 ist eine andere Definition der schweren Hypoglykämien verwendet worden, die sehr viel liberaler war. Auch bei den dokumentierten Hypoglykämien war die Definition sehr viel liberaler als in den Sitagliptin-Studien. – So viel erst einmal dazu.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Wille. – Herr Professor Gallwitz hatte sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich würde gern direkt zu Herrn Wille Stellung nehmen und würde seinen Kommentar in Beziehung zum historischen Kontext setzen, was die Definition der Hypoglykämie und des HbA1c-Ziels angeht. Hierzu muss man wissen, dass die amerikanische und die europäische Diabetesgesellschaft ihre Leitlinien 2012 geändert haben, auf die Sie sich beziehen. Die Studie DIA3009 ist eben schon früher angelegt gewesen. Daher hat man eine gewisse Diskrepanz in der Definition der Hypoglykämie und der HbA1c-Zielwerte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Für das Protokoll: Herr Professor Wille hat zustimmend genickt.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wenn ich einen Kommentar abgeben darf. Ich sehe das ein. Ich halte es für ein Problem und finde es ärgerlich, weil man diese Studien in der heutigen Versorgungssituation dann tatsächlich nicht verwerten kann. Die Zeit geht halt voran. Die Erkenntnis ist – da stimmen Sie im Wesentlichen zu –, das hat sich geändert. Wir haben aber jetzt die Daten aus einer Studie, die sicherlich noch vor dieser Zeit konzipiert worden ist, ich nehme an, 2007, 2008. Das ist ein bisschen Schicksal. Aber wir können sie trotzdem nicht verwerten. Das ist die Position der AkdÄ.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, das lasse ich jetzt einmal so stehen. Die endgültige Beschlussfassung obliegt diesem Unterausschuss nicht in der heutigen Sitzung, sondern in einer späteren Sitzung. – Herr Fleischmann, wollen Sie ergänzen oder erwidern?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Vielleicht zu ein paar Punkten. Zum einen: Folgekomplikationen nicht nachgewiesen. Das stimmt natürlich. Es sind jetzt eher die „Kurzzeitstudien“, 104 Wochen. Ich hatte aber darauf verwiesen, dass drei große Langzeit-Outcome-

Studien laufen und bereits 2017, also in einem überschau-baren Zeithorizont, dann auch Ergebnisse liefern. Das muss man hier immer mit bedenken.
Zu dem Zielwert 110. Wir haben in der Stellungnahme Analysen nachgelegt, bei denen wir geschaut haben, insbesondere im Glimepiridarm, wie der Wert war, bevor die Patienten titriert wurden. Da sieht man, dass der am Anfang zwischen 160 und 170 lag. Ich beziehe mich jetzt auf die Abschnitte 2 und 3 in unserer Stellung-nahme, wo das ausführlich dargelegt ist. Auch über die Zeit lagen sie eher zwischen 130 und 140. Man kann nicht sagen, dass die Patienten eng bei 110 gehalten worden sind, sondern man sieht sehr schön im Verlauf und parallel in allen drei Armen, dass man in dem Bereich 130/140 gelegen hat, also nicht bei dem Zielwert 110.
Vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien: Das ist natürlich richtig. Auch da hatten wir die Analyse in die Stel-lungnahme aufgenommen, dass ein vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien und ein mehrfaches Auftreten bei Patienten, die schon einmal eine Hypoglykämie hatten, unter Glimepirid festzustellen ist. Das heißt, man kann fast sagen, ein hohes Hypoglykämierisiko besteht bei Glimepirid darin, dass man schon einmal eine Hy-poglykämie hatte. Aus unserer Sicht ist dies aber auch ein Punkt, der gegen das Glimepirid spricht und ein kla-rer Vorteil von Canagliflozin ist, denn diesen Effekt sieht man unter Canagliflozin nicht.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Eine Anmerkung zum Auftreten von Hypoglykämien unter jeglicher Medikati-on. Gemäß Studienprotokoll war es durchaus möglich, während der gesamten Zeit von 104 Wochen mit der Dosierung herunterzugehen, wenn beispielsweise Hypoglykämien aufgetreten sind und der Prüfarzt anhand der Patientensituation festgestellt hat, dass ein Heruntergehen der Studienmedikation sinnvoll ist; auch ein abrupter Stopp war durchaus möglich. Es ist also nicht so, dass, wenn Hypoglykämien unter Glimepirid aufgetreten sind, der Patient damit leben musste, sondern es war durchaus möglich, therapeutisch darauf zu reagieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Böhme. – Jetzt hat sich noch einmal Herr Pro-fessor Wille gemeldet.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Noch zwei Bemerkungen. Zum einen zu den Hypoglykämien. Ich frage mich, warum Pa-tienten, die eine Hypoglykämie unter Glimepirid hatten, dann trotzdem im Mittel noch zwei weitere erleiden mussten und warum man nicht das Therapieziel entsprechend angeglichen hat. Sie sagen, das wäre möglich gewesen. Aber offenbar war es so, dass es nicht in dem Sinne ausreichend möglich war, dass die Patienten nicht mehr Gefahr gelaufen sind, unter Glimepirid eine Hypoglykämie zu erleiden. Wir wissen mittlerweile, dass für einen Großteil der Patienten die normnahe Blutzuckereinstellung nicht von Langzeitvorteil ist. Inso-fern würde ich das sehr kritisch sehen.
Zu einem anderen Punkt. Die CANVAS-Studie ist angesprochen worden, eine große Langzeitstudie, die einen Nutzen bezüglich der makrovaskulären und mikrovaskulären Folgekomplikationen zeigen soll. Man muss ein-fach sagen, das sind Studien, die placebokontrolliert sind, die weitgehend keine Aussagen für eine verglei-chende Nutzenbewertung machen können. Auch sind es Studien, die als Auflage der FDA durchgeführt wer-den, um auszuschließen, dass die neuen oralen Antidiabetika und in diesem Fall Canagliflozin ein erhöhtes Ri-siko für kardiovaskuläre Komplikationen beinhalten. Dabei wird ein erhöhtes Risiko bis zu einer relativen 30prozentigen Zunahme von vaskulären Komplikationen toleriert. Vor diesem Hintergrund muss man die CANVAS-Studie und die CANVAS-R-Studie betrachten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Wille. – Ich würde die Bemerkungen und Fragen jetzt gerne beantworten lassen. Zunächst Herr Dr. Böhme.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Eine Anmerkung noch zum Thema Langzeitstudienprogramm, das Herr Pro-fessor Wille angesprochen hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielleicht können Sie auch die ersten Fragen von Herrn Professor Wille, zur CANVAS-Studie und die vorhergehende Frage, mit beantworten.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Stichwort CANVAS. Wir haben mit der CANVAS-Studie, die hier zitiert wurde, nicht nur eine kardiovaskuläre Outcome-Studie, sondern das Studienprogramm umfasst mittlerweile drei Out-come-Studien, in denen nicht nur auf das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil von Canagliflozin geschaut wird, sondern insbesondere, was Herr Dr. Fleischmann eben schon erwähnt hat, auf die mikrovaskulären renalen Outcome-Werte in dem Sinne geschaut wird: Gibt es nicht nur ein Sicherheitsthema, sondern gibt es vielleicht auch ein Überlegenheitsthema, wenn es zum Beispiel um die Progression der Albuminurie als typisches Merk-mal für eine fortschreitende diabetische Nephropathie geht, gibt es Hinweise oder gibt es sogar einen Beleg dafür, dass Canagliflozin die Progression gegenüber Placebo aufhält? Es ist richtig, es ist keine aktiv kontrollier-te Studie. Trotzdem wären das wichtige Daten, die natürlich auch in Richtung harter Endpunkte Belege bringen könnten. Insgesamt haben wir zwei regionale Outcome-Studien. Das ist die CANVAS-R, und das ist die CREDENCE-Studie, die in Richtung Outcome-Verbesserung 2017 bis 2019 Daten bringen werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Böhme, schönen Dank. – Die erste Frage von Ihnen, Herr Profes-sor Wille, war, wenn ein, zwei, drei Vorfälle da waren, weshalb man nicht eingegriffen hat. Wer beantwortet das? – Herr Professor Gallwitz, können Sie das beantworten?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Das wäre mein Kommentar gewesen. Wir wissen aus zwei anderen Studien, dass die Inzidenz von Hypoglykämien nicht unbedingt von der Glimepiriddosis abhängt, und haben das selber in einer Studie, in der wir Linagliptin als DPP-4-Inhibitor mit Glimepirid verglichen haben, gesehen, dass die Hypoglykämieinzidenz bei den Dosen 1 mg, 2 mg und 4 mg Glimepirid total identisch war, auch unabhängig vom HbA1c-Ausgangswert. Es ist in der klinischen Praxis sehr schwierig, weitere Hypoglykämien zu verhindern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wieder für das Protokoll: Ich habe gesehen, Herr Professor Wille hat den Kopf geschüttelt. Ich lasse es erst einmal so stehen. – Ich würde gerne die Fragenrunde eröffnen. Ich fange mit Herrn Mayer an.

Herr Dr. Mayer: Ich habe zwei Fragen. Meine erste Frage zielt auf Glimepirid, auf Titration. Sie haben gesagt, dass Sie das als fachinfokonform sehen. Es wäre meine Frage: Wo lesen Sie das in der Fachinformation, einer-seits bezüglich der 1-mg-Schritte? Da sehe ich eigentlich relativ klar, dass die 2 mg, 3 mg und 4 mg als Empfeh-lung gegeben werden. Zudem lese ich in der Fachinformation, dass eigentlich nur „in Ausnahmefällen“ eine höhere Glimepiriddosierung als 4 mg eine bessere Wirkung erwarten lässt. Sie haben in der Studie 75 Prozent der Patienten mit 6 mg oder 8 mg behandelt. Wie kamen Sie darauf, diese hohen Dosierungen einzusetzen o-der die Dosisschritte so zu planen, wo doch die Fachinformation 6 mg und 8 mg nennt und auch die 1-mg-Titrationsschritte eher als Ausnahmefall sieht? Dies wäre meine erste Frage. Wenn wir die zuerst beantworten könnten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, machen wir es Frage für Frage. Herr Dr. Böhme, Sie wollen ant-worten?

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Genau. „Fachinformationskonform“ definieren wir so, dass wir mit einer Startdosis 1 mg gemäß Fachinformation gestartet sind, dass wir Abstände zwischen den Titrationsschritten von zwei Wochen bzw., wenn sinnvoll, auch schneller zugelassen haben und als Maximaldosis inklusive der Zensie-rung von 8 mg eben die 6 mg genommen haben, die in der Fachinformation, auch wenn sie nicht wesentlich mehr Benefit erwarten lässt, möglich war und als Maximaldosis angegeben ist. Die haben wir dementsprechend in der Studie DIA3009 als Maximaldosis zugelassen.

Des Weiteren muss man zur Glimepiriddosierung auch sagen, dass wir natürlich geschaut haben: Gibt es ir-gendwo ein erhöhtes Hypoglykämierisiko durch die unterschiedlichen Glimepiriddosisschritte? Wir haben im Dossier bzw. in der Stellungnahme gezeigt, dass bei der Zeit bis zum Auftreten der ersten Hypoglykämie ab-hängig vom Dosislevel von Glimepiridpatienten in den ersten Wochen kein Unterschied zu sehen ist. Wenn man die ersten 28 Tage betrachtet, so sind die Titrationsgruppen mit 4 mg und 6 mg sogar unterhalb der ers-ten beiden Level. Es gibt auf jeden Fall keinen Hinweis, dass die Dosislevel 4 mg und 6 mg erhöhtes Hypogly-kämierisiko generieren. Wir haben auch geschaut: Gibt es 14 Tage nach der Titration ein erhöhtes Hypoglykä-mierisiko? Da muss man ganz klar sagen, auch nach 14 Tagen gibt es beim Auftreten von Hypoglykämie im Verhältnis zum Gesamtbild Hypoglykämie kein Unterschied. Summa summarum kann man sagen, dass die Glimepiriddosierung aus unserer Sicht der Fachinformation entspricht bzw., so wie wir es angewendet haben, kein erhöhtes Hypoglykämierisiko in den jeweiligen Titrationsschritten festzustellen war.
Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Sie haben jetzt zwar erklärt, wie Sie die Sicherheit sehen oder retrospektiv rechtfertigen. Mich würde aber interessieren: Wie haben Sie das prospektiv planen wollen? Die Fachinformation sagt ja, in Ab-ständen von ein bis zwei Wochen auf 2 mg, 3 mg, 4 mg erhöhen. Das heißt, einen Abstand von ein bis zwei Wochen für den nächsten Dosisschritt und dann eben um je 1 mg. Sie haben das in beiden Schritten deutlich verändert. Auch bei den seltenen Fällen, wo es über 4 mg noch Sinn macht, haben Sie es in der Masse eigentlich anders gemacht. Mich würde interessieren: mit welcher Rationale? Was war Ihr Hintergrund, das so zu machen?

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Die Rationale war: Die DIA3009 war primär eine Nichtunterlegenheitsprüfung, bezogen auf den HbA1c, von Canagliflozin gegenüber Glimepirid. Wir wussten schon zum Beispiel aus Phase II, dass insbesondere die 300-mg-Dosierung eine sehr potente Substanz ist, auch wenn es um die HbA1c-Kontrolle geht. Der primäre Endpunkt war auf HbA1c-Kontrolle ausgerichtet. Dementsprechend musste man in allen Therapiearmen sicherstellen, dass – ich nenne es einmal so – genügend Substanz auf die Straße kommt, eine adäquate HbA1c-Kontrolle da ist. Dementsprechend hat man die 2-mg-Schritte nach oben gewählt, um eine adäquate HbA1c-Kontrolle unter allen drei Armen zu gewährleisten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Wenn ich es subsummieren darf: Auf Kosten der potentiellen Sicherheit, die retrospektiv Ihrer Meinung nach nicht gefährdet war, haben Sie die Wirksamkeit als Achse in der Studie bevorzugt. Sie haben die Sicherheitsaspekte, die deswegen in der Fachinformation stehen, zugunsten der womöglich bessere Wirksam-keit verändert. Aber das müssen Sie nicht kommentieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das war jetzt das Fazit von Herrn Mayer. – Herr Fleischmann, Sie kön-nen darauf erwidern.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Das würde ich nicht so sehen. Wie Herr Böhme gerade geschildert hat, gab es eine klare Rationale dafür. Man wollte einfach die Vergleichbarkeit herstellen. Ansonsten wäre es ein unfairer Vergleich gewesen. Wir haben das in einigen anderen Diabetesverfahren gesehen. Die HbA1c-Kurven liegen sehr nahe beieinander. Es ist durchaus ein fairer Vergleich geliefert worden.
Zum Thema Fachinformationskonformität möchte ich darauf verweisen, dass der G-BA in einem anderen Ver-fahren auch schon einmal festgestellt hat, dass die 2-mg-Schritte durchaus fachinformationskonform sind. In-sofern gehen wir auch in diesem Fall davon aus, dass 2-mg-Schritte fachinformationskonform sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das kann man so stehen lassen, oder? Eine zweite Frage.

Herr Dr. Mayer: Das kann man so stehen lassen. – Meine zweite Frage ist eher medizinisch. Die AkdÄ hat es gesagt, und es steht, glaube ich, auch im EPAR, dass man ein erhöhtes Schlaganfallrisiko beobachtet hat. Steht das, wie man vermuten kann, generell mit dem doch erhöhten Volämierisiko im Zusammenhang? Denn das könnte meines Erachtens vom Wirkmechanismus her das Hauptproblem sein. Haben Sie Daten zu erhöhtem Auftreten von Niereninsuffizienz? Gerade ältere Patienten, älter als 65 Jahre, haben multiple Vorerkrankungen. Für die ist eine Hypovolämie im Einzelfall deletär. Natürlich ist der Apoplex die Endstrecke, aber auch was die Niereninsuffizienzrate betrifft, ist es prognostisch sehr determinierend, wenn die Hypovolämie haben, zumal sie im Alter wenig trinken.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Dr. Böhme.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Stichwort Schlaganfälle unter Canagliflozin. Das ist für uns ein sehr wichtiges Thema. Gut, dass Sie das ansprechen. Grundsätzlich – das hat die EMA auch bestätigt – gibt es Stand heute kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko inklusive Schlaganfälle unter Canagliflozin. Es ist aber auch richtig, dass in den jeweils durchgeführten Interimanalysen der kardiovaskulären Daten aus Phase III ein bis dato erhöhter Hazard Ratio für Schlaganfälle da ist. Hintergrund: Canagliflozin ist seit Anfang 2013 auf dem Markt. Zur Einrei-chung bei der FDA musste man auch eine kardiovaskuläre Interimanalyse bringen, wo man einen Hazard Ratio für nichttödliche Schlaganfälle von 1,47 festgestellt hat. Das hat dann dazu geführt, dass der EMA zur aktuellen Zulassung in Europa eine weitere Analyse nachgereicht wurde, in der sich ein Hazard Ratio, der niedriger war, von 1,29 ergeben hat. Nichtsdestotrotz ist es so, dass der weiterhin erhöht ist; das ist vollkommen richtig. Wir haben natürlich geschaut: Gibt es irgendwelche Signale aus den Daten? Gibt es bezüglich der TIAs, der transi-torischen ischämischen Attacken, als einer Vorform des Schlaganfalls schon eine Dysbalance? Nein, gibt es nicht. Wir haben bei unerwünschten Ereignissen in Richtung thromboembolische Ereignisse geschaut. Auch da gibt es kein Ungleichgewicht. Die zweite EMA-Analyse habe ich erwähnt, die zumindest in die positive Richtung geht. Aus Phase I und II gibt es keinen Hinweis auf eine prothrombotische Diathese, also irgendwelche Gerinnungsproblematiken, Thrombozytendysfunktion etc. Der Volumenverlust, den Sie genannt haben, wäre natür-lich eine denkbare Rationale. Deswegen haben wir auch darauf geschaut. Man sieht, dass der Kurvenverlauf der Schlaganfälle aus dieser Interimanalyse erst ab Woche 18 entsteht. Wir wissen, dass der Volumenverlust innerhalb der ersten zwölf Wochen auftritt. Es gibt bei den Schlaganfällen auch kein Ungleichgewicht zwischen dem Hazard Ratio zwischen 100 mg oder 300 mg Canagliflozin. Wir wussten, dass der Volumenverlust primär ein Thema für die 300 mg war. Von daher gibt es Stand heute keinen wirklichen Beleg, woher die Dysbalance kommt. Insgesamt hat die EMA klar gesagt, es gibt kein kardiovaskuläres Risiko Stand heute. Aber wir haben mittlerweile drei Outcome-Studien am Laufen, um dieses Thema adäquat zu adressieren.
Stichwort renale Safety – so nenne ich das jetzt einmal. Wir hatten im Dossier akutes Nierenversagen als mik-rovaskulären Endpunkt dargestellt, mit allen Caveats, die damit natürlich verbunden sind, aus der DIA3009. Da – das haben Sie vielleicht gesehen – gibt es keinen Unterschied. Grundsätzlich ist zur Nierenverträglichkeit zu sagen, dass es richtig ist, dass es zu Abfällen des EGFR unter Canagliflozin kommen kann. Die sind aber direkt zu Beginn. Wir können schon nach sechs Wochen einen leichten Abfall sehen, der nach Absetzen der Medika-tion wieder Richtung Baseline tendiert. Wir haben aus den Daten, vor allem der CANVAS-Studie, gesehen, dass bei einem gewissen Risikomarker, der urinären Albumin/Kreatinin-Ratio, unter Canagliflozin eher ein Abfall ist, was ein positives Signal ist, versus Placebo ein leichter Anstieg. Summa summarum ist – in Absprache mit der EMA – der EGFR-Abfall eher auf die Häm-Konzentration, also auf dem Volumenfluss, der am Anfang entsteht, zurückzuführen und auf keine nachhaltige Schädigung der Niere. Schlussendlich – Stichwort Langzeitdaten – werden diese natürlich mehr Daten zur Nierenverträglichkeit bringen. Wir sind sogar davon überzeugt, was ich eben schon erwähnt habe, dass wir mit

den beiden renalen Outcome-Studien einen Vorteil zeigen könnten. Von daher müssen wir jetzt abwarten, was am Schluss in diesen drei Outcome-Studien herauskommt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Böhme. – Eine kurze Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Eine kurze Nachfrage zur Altersgruppe. Gerade bei den älteren Patienten ist, glaube ich, dass Hypovolämieproblem und die Nierentoxizität von jedem Hypovolämie verursachenden Arzneimittel besonders groß. Haben Sie da Daten stratifiziert, die eher die älteren Patienten, die über 65 Jahre alt sind, beleuchten?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Böhme.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Wir haben natürlich auch Daten. Wir haben eine Extrastudie, die DIA3010, die bei älteren Patienten durchgeführt wurde. Wir haben da eine etwas geringere Wirksamkeit gesehen, die wahr-scheinlich auf eine schlechtere Nierenfunktion zurückzuführen ist. Von der Verträglichkeitsseite waren zwar auch mehr Volumenverluste festzustellen, vor allem unter der 300-mg-Dosierung; da liegen Sie völlig richtig. Schlussendlich gibt es – das sagt auch die Fachinformation – keine Einschränkung der Anwendung bei älteren Patienten, wie es bei anderen Substanzen dieser Stoffklasse stattfindet. Von daher ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis da positiv.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Herr Professor Wille, wie sehen Sie das Risiko oder Schadenspotenzial?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich hätte da gleichzeitig eine Nachfrage. Sie sagten, dass dieses Risiko oder Hazard Ratio für Schlaganfälle jetzt bei 1,29 liegt. Ist das denn signifikant? Zum anderen: Was ist das für eine Datenbasis? Welche Beobachtungszeit liegt dem zugrunde? – Das wäre der eine Komplex.
Der zweite Komplex. Von der FDA ist auch erwähnt worden, dass in der CANVAS-Studie, in der Interimanalyse, nach 30 Tagen zumindest ein Signal für vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse erscheint. Das ist nicht signifi-kant. Mich würde interessieren, ob es dazu weitere Daten zum Beispiel aus weiteren Interimanalysen der CANVAS-Studie gibt. Es war so, dass nach 30 Tagen immerhin sechs bzw. sieben kardiovaskuläre Ereignisse un-ter den Canagliflozin-Dosierungen und nur eins unter Glimepirid zu verzeichnen war. Gibt es zu diesen beiden Punkten weitere Daten, also einmal der Signifikanz beim Schlaganfall und weitere Daten zu kardiovaskulären Ereignissen in CANVAS?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es ist nicht ganz üblich, dass sich die Sachverständigen untereinander Fragen stellen. Herr Wille hätte es natürlich auch in eine Aussage kleiden können, dann wäre es zu einer Nach-frage meinerseits gekommen. Ich würde freundlicherweise darum bitten, dass Sie die Frage beantworten. – Herr Dr. Böhme.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Stichwort: Schlaganfälle, war nicht signifikant. Stichwort MACE, die Feststel-lung einer Dysbalance in den ersten 30 Tagen, die auch in der FDA diskutiert wurde. Kurz die Fakten dazu. Die Dysbalance bezog sich auf 15 Fälle unter Canagliflozin und 5 Fälle in der Kontrollgruppe. Diese Dysbalance kam primär aus der CANVAS-Studie zustande, wo man ein Verhältnis von 13 zu 1 in den ersten 30 Tagen hatte. Wichtig zu erwähnen ist, diese Dysbalance in den ersten 30 Tagen ist da gewesen. In den Tagen 30 bis 60 dreh-te sich die Dysbalance quasi herum. In der CANVAS-Studie waren 5 Patienten unter Canagliflozin, 8 unter der Kontrollgruppe. In den Tagen 60 bis 90 gab es keinen Unterschied mehr. Der Hazard Ratio in den jeweiligen In-tervallen verhielt sich ganz ähnlich, sehr schwankend. Es war ein wichtiger Punkt in den Gesprächen von unse-rer Seite mit den Behörden FDA und EMA. Was ich am Anfang schon erwähnt habe: Schlussendlich hat man es zusammengefasst. Es gibt keine Erklärung, keinen Hinweis für ein kardiovaskuläres Risiko.

Wahrscheinlich ist es in den ersten 30 Tagen auf einen Zufallsbefund aufgrund der sehr niedrigen Rate bei Placebo zurückzuführen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gern auf das Titrationsschema zurückkommen. In verschiedenen Stellungnahmen wird beschrieben, wir hätten die Titration an sich kritisiert und würden damit eine nicht fachinformationskon-forme Anwendung von Glimepirid fordern. Das ist nicht der Fall. Wir kritisieren hier nicht, dass titriert wurde, sondern wir kritisieren, wie titriert wurde. Das ist in den Diskussionen schon angeklungen. Es geht bei dem kri-tischen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie primär darum, dass in der Glimepiridgruppe auf einen Zielwert hin behandelt wird, während es in den Canagliflozingruppen nicht der Fall ist. Diese Behandlung auf den Zielwert hat eine, ich sage einmal, algorithmische Form. Es wird die Entscheidung immer wieder auf diesem Zielwert getriggert, ohne – darauf hat Herr Wille schon hingewiesen – Patientencharakteris-tika in diese Entscheidung einzubeziehen. Auch wir haben in den detaillierten Studienunterlagen keine Hinwei-se darauf gefunden, dass die Entscheidung für die Titration in irgendeiner Art und Weise den aktuellen Leitli-nien entsprechende Berücksichtigung von Patientencharakteristika Rechnung trägt. Was das bedeutet, ist kurz schon angesprochen worden. Wir sehen es auch in den Dosislevel, die in der Studie erreicht worden. Sie haben in Ihrer Studie bei 55 Prozent der Patienten 6 mg pro Tag angewendet und bei 70 Prozent der Patienten 4 mg oder mehr. Das ist eine ganz andere Dosisaufteilung, als wir es zum Beispiel in der Sitagliptin-Studie sehen, die Sie in Ihrem Dossier auch zitieren und wo auch eine Glimepiridtitrierung vorgese-hen ist, aber eben mit einem anderen Entscheidungsalgorithmus, also einem Entscheidungsalgorithmus, der die Patientencharakteristika in anderer Art und Weise berücksichtigt. Dort haben wir zum Beispiel eine media-ne Dosierung von Glimepirid von 2 mg, während in Ihrer Studie eine mediane Dosierung von 6 mg erreicht wird. Das ist sicherlich eine sehr hohe Dosierung.
Ich möchte auf einen anderen Punkt zurückkommen. Sie haben eben auf eine Neuauswertung in Ihrer Stel-lungnahme hingewiesen. Das ist die Tabelle 3 auf Seite 58, wo Sie noch einmal untersucht haben, welchen Blutzuckerwert die Patienten eigentlich haben, bevor sie in die Titration gehen. Sie haben da beschrieben, dass die Werte vor der Titration zwischen etwa 140 mg/dl und 170 mg/dl lagen, und leiten daraus die Notwendig-keit der Therapieeskalation in der Glimepiridgruppe ab. Wenn das so ist, also bei diesen Blutzuckerwerten eine Therapieeskalation durch eine Auftitrierung unabhängig von anderen Patientencharakteristika notwendig ist, warum ist das dann nicht in den Canagliflozingruppen für die Patienten notwendig? In den Canagliflozingrup-pen haben Sie absolut vergleichbare Blutzuckerwerte, und Sie nehmen dort keine Therapieeskalation vor, sei es, dass Sie die 100 mg auf 300 mg erhöhen – das ist laut Fachinformation der empfohlene Weg, wenn eine andere Blutzuckerkontrolle erreicht werden soll –, oder sei es, dass Sie in der 300-mg-Gruppe eine Exitstrate-gie wählen. Also warum verlangen Sie für die Patienten in der Glimepiridgruppe eine Therapieeskalation bei identischen Blutzuckerwerten, in den Canagliflozingruppen nicht?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Klare Frage. Wer antwortet? – Herr Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Vielleicht zum ersten Teil der Anmerkungen einen Kommentar. Sie er-wähnen den Vergleich mit Sitagliptin, den wir auch gebracht haben. Ich denke aber auch, man muss auf die Saxagliptin/Glipizid-Studie schauen, wo ähnlich vorgegangen wurde. Ich hatte es im Eingangsstatement gesagt. Das ist am Ende der Vergleich, auf den es hier ankommt, denn da hat der G-BA in einer sehr ähnlichen Situation das Entscheidungskriterium festgelegt, wann solche Studien vergleichbar sind und wann nicht. Die Ähnlich-keit zur Saxagliptin/Glipizid-Studie spricht dafür, dass wir hier vergleichbar sind.
Sie sprachen die mediane Dosierung von 6 mg an. In der primären Analyse hatten wir eine mittlere Dosierung von 3,9 mg an Glimepirid.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Kurze Erwähnung noch einmal, warum Canagliflozin in der Studie nicht titriert wurde. Das ist relativ einfach. Die Studie wurde 2009 begonnen. Die Firma Janssen-Cilag hat zu diesem Zeit-punkt die Studie so aufgelegt, wie die jeweilige Substanz in den Markt eingeführt werden soll. Eingeführtes bzw. vorhandenes Glimepirid muss gemäß Fachinformation logischerweise titriert werden. Canagliflozin war als Fixdosis in dem Sinne geplant, dass die Patienten nach Markteinführung entweder 100 mg oder 300 mg wählen können. Dementsprechend ist die Studie wie das gesamte Phase-III-Programm ausgelegt, sprich, Pati-enten, die 100 mg bekommen haben, sollten 100 mg weiter bekommen, und vice versa.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Wieseler, einen Kommentar, eine Nachfrage?

Frau Dr. Wieseler: Eine Nachfrage dazu. Das war nicht primär meine Frage, sondern die Frage war: Wenn Sie eine Eskalationsnotwendigkeit im Glimepiridarm sehen und diese bei identischen Blutzuckerwerten im Canag-liflozinarm vorenthalten, dann stimmt es irgendwo nicht. Entweder ist es dann im Glimepiridarm nicht not-wendig, oder Sie haben eine Studie, bei der Sie bei Canagliflozin die Patienten untertherapiert haben, eines von beiden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Man muss es noch einmal so sehen, wie es gerade Herr Dr. Böhme ge-schildert hat. Das Ganze ging darum, den Vergleich der beiden Substanzen herzustellen. Wir hatten sozusagen eine Scheintitration vorgesehen, um die Vergleichbarkeit herzustellen. Herr Dr. Böhme hat es vorhin schon ge-sagt, es bestand immer die Exitoption, das heißt, die Patienten konnten unter diesen Bedingungen weiterlau-fen. Die Abbildung, die Sie genannt haben, zeigt eigentlich, dass die Patienten unter beiden Armen relativ gleich lagen, was die Nüchternblutzuckerwerte angeht. Das eine sind die Werte, bevor sie titriert worden sind. Die Abbildung 8 in der Stellungnahme zum Beispiel zeigt die Werte im Zeitverlauf. Da zeigt sich, dass die ein-zelnen Arme relativ gleich abgebildet sind und sehr ähnliche Werte im Blutzuckerverlauf aufweisen. Das spricht aus unserer Sicht dafür, dass durchaus mit gleichen Strategien gearbeitet wurde, denn sonst hätte man – das hat man in anderen Dossiers gesehen, insbesondere beim Beispiel Sitagliptin – einen deutlich auseinan-dergehenden Verlauf dieser Kurven gesehen. Das hätte sonst nicht sein können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es bleibt jetzt ein Rätsel. Mir würde es ein gewisses Rätsel bleiben.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte es vielleicht einfach so im Raum stehen lassen. Für mich ist das eine ungeklärte Frage.
Wenn ich darf, würde ich eine zweite Anmerkung machen. Wir haben eben über das Hypoglykämierisiko unter den verschiedenen Glimepiriddosierungen gesprochen. Ich komme da auf eine Abbildung in Ihrer Stellung-nahme zurück, Abbildung 15 auf Seite 106, wo Sie die mittlere Zahl der Hypoglykämien unter den verschiede-nen Dosierungen zeigen und wo man ganz eindeutig sieht, dass unter der höchsten Dosierung die Zahl der Hy-poglykämien relevant höher ist als unter den niedrigen Dosierungen. Deshalb kann ich Ihre Aussage nicht

nachvollziehen, dass das Hypoglykämierisiko unabhängig von der Dosis ist. Wir sehen hier im Grunde genom-men, dass die Zahlen der Hypoglykämien in den Gruppen mit hoher Dosierung erhöht ist, dass die Titrierung in die hohe Dosierung, die Sie am Anfang der Studie vornehmen, das Hypoglykämierisiko über die gesamte Studie erhöht. Das entnehme ich Ihren Daten. Ich weiß nicht, ob Sie die anders interpretieren.
Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Die Aussage, es gibt kein unterschiedliches Risiko zum Auftreten von Hypogly-kämien je nach Titrationslevel von Glimepirid, bezog sich auf die Abbildung „Zeit bis zum Auftreten der ersten Hypoglykämie". Sie erwähnten die Abbildung 15. Die Interpretation der Abbildung 15 aus unserer Sicht ist, dass unabhängig von der Titration von Glimepirid – wie das IQWiG festgestellt hat, im Schnitt 19,4 Wochen bis zum Zeitpunkt der höchsten Glimepiridstufe – und auch im Langzeitverlauf, also jenseits der Titration von Gli-mepirid, ein deutlich höheres Hypoglykämierisiko unter Glimepirid da ist, auch unter den niedrigen Dosierun-gen, also Level 1 und 2, aber eben auch – da ist sie auch erwähnt – im Level 4 kontinuierlich im gesamten Ver-lauf, vor allem auch im hinteren Bereich der Studie, ein Risiko da ist. Das spricht aus unserer Sicht eher dafür, dass die Substanz, das Wirkprinzip der Sulfonylharnstoffe, grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien darstellt und nicht mit der Titration assoziiert ist, die, wie gesagt, in den ersten Wochen stattgefunden hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Böhme. – Kann so stehen bleiben, oder wollen Sie es noch einmal kommentieren?

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht nur ganz kurz. Das sind neue Auswertungen tatsächlich zum Verlauf der Hypogly-kämien, die im Dossier noch nicht vorlagen. Aus meiner Sicht sehen wir hier, dass die hohe Dosierung des Gli-mepirid mit hohen Hypoglykämieereigniszahlen verbunden ist. Wenn wir grundsätzlich darüber diskutieren, ob die hohe Dosierung von Glimepirid notwendig ist, ist das natürlich etwas, was für unsere Diskussion sehr wich-tig ist. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich lasse die Frage der Bewertung einmal im Raum stehen. Das ent-scheiden wir in einer nachfolgenden Sitzung, wenn es um die Bewertung geht. – Auf der Agenda habe ich jetzt Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte eigentlich zurückziehen, weil es zwischenzeitlich von Dr. Wille und Professor Gallwitz schon adressiert bzw. beantwortet wurde. Jetzt hat sich aber im Laufe der Diskussion doch eine Nach-frage ergeben. Bei den Hypoglykämien, die in den Studien auftraten, wurde von Ihrer Seite so argumentiert, dass es für den Prüfarzt die Möglichkeit gab, die Dosis entsprechend herabzusetzen oder ganz abzubrechen. Trotz alledem sind wohl mehrfach Hypoglykämien aufgetreten. Auf der anderen Seite haben Sie argumentiert, dass das Hypoglykämierisiko unter den Sulfonylharnstoffen nicht wirklich dosisabhängig wäre. Es wurde unter-schiedlich interpretiert. Ich verstehe jetzt nicht, warum Sie eine Strategie in der Studie geplant haben, um das Hypoglykämierisiko – was nicht funktioniert hat – im Endeffekt vertretbar zu halten, die nach Ihrer Interpreta-tion eigentlich nicht funktionieren kann. Wenn Sie dazu vielleicht etwas sagen. Wenn die Dosis keinen Unter-schied macht, dann kann es auch keine erfolgreiche Strategie sein, die Dosis zu vermindern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Dr. Böhme.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Grundsätzlich ist es so, dass das Dosierungsschema nicht nur von dem Nüch-ternplasmaglukoselevel abhängt, sondern ein Ermessen des Arztes bei jedem Schritt möglich war, die Titration in beide Richtungen zu verändern. Grundsätzlich war das Ermessen da und die individuelle Einstellung des Patienten möglich. Von daher war aus unserer Sicht das Dosierungsschema in der Studie DIA3009 so, um auch rezidivierende Hypoglykämien adäquat therapeutisch abzufangen, zu jeglichem Zeitpunkt der Studie, nicht nur zu Beginn, sondern auch im Langzeitverlauf.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, nehmen Sie es so hin? Einen Kommentar?

Frau Dr. Chr. Müller: Es hat für mich die Frage jetzt nicht beantwortet. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe es so verstanden, dass man eine Regel hatte und dann indivi-duell angepasst wurde. – Wollen Sie es noch einmal erläutern, Herr Dr. Böhme, damit es klar wird?

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Keinen weiteren Kommentar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Könnten Sie noch einmal erläutern, wie die Hypoglykämien symptomatisch bei Ihnen im Dossier definiert sind? Sind das jetzt die relevant < 50 mg/dl oder 54 mg/dl oder 70 mg/dl?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Wilbertz.

Frau Wilbertz (Janssen-Cilag): Zu der Frage nach den Operationalisierungen. Wir haben im Dossier verschie-dene Operationalisierungen für die Hypoglykämien verwendet, je nachdem, um welche Ausprägung oder wel-chen konkreten Endpunkt es sich hier handelt. Wir haben alle Hypoglykämien dargestellt, die schweren Hy-poglykämien, die symptomatischen Hypoglykämien als auch symptomatische und dokumentierte Hypoglykä-mien. Ich verstehe Ihre Frage jetzt mit Bezug auf die symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien. Da verweise ich jetzt auf die Operationalisierung in unserem Dossier, die ich hier noch einmal darstellen möch-te. Dort war definiert: hypoglykämische Ereignisse basierend auf der Frage im CRF: „War die Hypoglykämie symptomatisch?“, bei denen ein gemessener Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl dokumentiert wurde. Das ist also die Kombination aus der Frage nach Symptomen als auch einem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl.
Wenn Sie mir noch einen Kommentar zur Definition der schweren Hypoglykämien erlauben. Ich bin vorhin lei-der nicht dazu gekommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Wilbertz, ich habe Sie auf der Agenda. Ich möchte zunächst Frau Bickel fragen, ob die Frage ausreichend beantwortet ist. – Gut. Soll so im Raum stehen bleiben. Frau Wilbertz, Sie können jetzt den Bogen zur vorhergehenden Diskussion schlagen.

Frau Wilbertz (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Ich möchte es nur der Vollständigkeit halber ergänzen. Vorhin hatten wir bei Herrn Professor Wille gehört, die Definition der schweren Hypoglykämien sei anders als im Si-tagliptin-Dossier. Ich möchte der Vollständigkeit halber noch einmal darstellen: Schwere Hypoglykämien waren definiert als hypoglykämische Ereignisse, bei denen die Patienten die Hilfe einer anderen Person benötigten oder die in einem Anfall oder einem Bewusstseinsverlust resultierten. Das heißt, auch hier war Fremdhilfe ein Thema. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wille, Sie waren angesprochen. Sie haben sich gerade gemeldet. Wollen Sie es kommentieren?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich hatte darauf hingewiesen, dass bei der Sitagliptinbewertung vom IQWiG die schwe-ren Hypoglykämien herangezogen worden waren, bei denen medizinische Fremdhilfe nötig war. Das ist schon ein wesentlicher Unterschied.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, nehmen wir zur Kenntnis. Möchte von Janssen-Cilag jemand er-gänzen? – Nein. Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich hätte noch eine Frage aus einem anderen Bereich. Sie haben vorhin in Ihrer Einführung für den Bereich der Gewichtsreduktion einen beträchtlichen Zusatznutzen für Canagliflozin konstatiert, beschrei-ben auch im Dossier, dass es natürlich klinische Vorteile hätte, aber auch eine bessere Motivation der Patien-ten oder Adhärenz mit sich ziehen würde. Sie haben aus unserer Sicht drei Instrumente zur Lebensqualität be-nutzt, unter anderem auch den spezifischen Fragebogen zur Gewichtsreduktion. Wie erklären Sie sich, dass die Ergebnisse in der 52. Woche und vielleicht auch in der 104. Woche nicht signifikant sind?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Das hängt aus unserer Sicht damit zusammen, wie die Lebensqualität gemessen wurde, und zwar wurde die zu dem Zeitpunkt am Eingang der Studie und dann in der 52. Woche gemessen. Insofern sind die Ereignisse, die dazwischen aufgetreten sind, insbesondere die Gewichtsreduktion, sozusagen schon verarbeitet gewesen und konnten keinen Einfluss mehr auf die Lebensqualität nehmen. Das ist aus unserer Sicht die Erklärung dafür. Man sieht natürlich, es ist insgesamt gleich geblieben. Es zeigt sich keine Veränderung in der Lebensqualität. Das ist aus unserer Sicht die Erklärung dafür.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen, wenn Sie erlauben, erst einmal ergänzend Frau Peters?

Frau Dr. Peters (Janssen-Cilag): Vielleicht muss man dazu noch sagen, dass bei dem IWQoL-Lite – wir haben immer drei Analysemethoden durchgeführt – in der Sensitivitätsanalyse – das ist die Methode, bei der das Le-vel 5 letztendlich bei allen Armen zensiert worden ist – nach 52 Wochen unter Canagliflozin 100 mg ein statis-tisch signifikanter Vorteil in Bezug auf diesen Fragebogen, also gewichtsrelevant, zu sehen war. Dies vielleicht noch ergänzend.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen.

Frau Teupen: Sie hatten vorhin gesagt, Sie hätten es zur Woche 52 und zum Eingang der Studie erhoben. Viel-leicht wäre eine andere Planung etwas günstiger gewesen, oder?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Definitiv. Das Thema Lebensqualität ist etwas, bei dem wir alle noch ler-nen. Es ist bei zukünftigen Studien definitiv so, dass man da anders planen muss. Aber in diesem Fall waren wir selber enttäuscht, dass keine klareren Ergebnisse herauskommen, denn, wie Sie gesagt haben, es sind durch-aus viele Instrumente angewandt worden. Wenn dann am Ende nichts herauskommt, dann fragt man sich na-türlich: Warum diese Instrumente? Aber die hauptsächliche Erklärung aus unserer Sicht ist einfach, dass nicht oft genug gemessen wurde. Dann hätte man sicherlich ein differenzierteres Bild der Lebensqualität bekommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Fleischmann, schönen Dank. Insbesondere auch danke für den Hinweis, dass man Studien zukünftig stärker auf dieses Thema fokussiert. Es dürfte in Ihrer Branche mittlerwei-le bekannt sein, dass der G-BA großen Wert darauf legt, dass das Thema Lebensqualität besetzt wird. Ich neh-me die Botschaft von Ihnen einfach positiv zur Kenntnis. – Frau Peters.

Frau Dr. Peters (Janssen-Cilag): Vielleicht darf ich auch noch ergänzen. Wie gesagt, drei Lebensqualitätsfrage-bögen wurden angewendet. Wie gesagt, bei IWQoL-Lite gab es eine kleine Signifikanz, ansonsten keine signifi-kanten Unterschiede. Aber numerisch gab es bei Canagliflozin in allen Fragebögen nach den entsprechenden Endpunkten einen Vorteil versus Sulfonylharnstoff.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Das nehme ich so zur Kenntnis. – Herr Dr. Nell.

Herr Dr. Nell: Bei einem anderen SGLT2-Inhibitor ist ein Hinweis auf ein erhöhtes Tumorrisiko festgestellt wor-den. Bei Ihnen habe ich dazu keine Angaben gefunden. Meine Frage ist ganz einfach: Wurde der Harn entspre-chend untersucht, oder wird das noch gemacht? Könnten Sie kurz etwas zum Tumorrisiko sagen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Böhme.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Wir haben – das war eine klare Auflage der Behörden – da noch einmal sehr genau geschaut. Stand heute ist, auch bestätigt von der EMA und der FDA, dass es kein erhöhtes Tumorrisiko unter Canagliflozin gibt. Wir haben ein Hazard Ratio von 1,0 in den aktiven placebokontrollierten Studien fest-gestellt. Wir haben auch untergliedert je nach Systemklasse geschaut – system organ class –, gibt es da ir-gendwelche Unterschiede, sei es gastrointestinal, sei es renal etc.: Die bewegen sich alle um 1. Es ist kein statistischer Unterschied. Von daher ist klar festgestellt: Es gibt kein erhöhtes Tumorrisiko.
Eine Anmerkung noch zum Thema Blasenkarzinom, das im Zusammenhang mit dieser Stoffklasse auch immer wieder im Gerede ist. Auch da ist in diesem Kontext nachgeschaut worden. Auch da ist keine erhöhte Inzidenz festgestellt. Wir bewegen uns bei Canagliflozin von 0,18 an Inzidenz versus Kontrollgruppe von 0,14, was also sehr niedrig und gleichverteilt ist. Auch wenn man die Inzidenz pro 100 Patientenjahre anschaut, liegen wir, wie wir ausgerechnet haben, im Bereich dessen, was epidemiologisch bei Typ-2-Diabetikern festzustellen ist, also keiner Erhöhung. Sprich: Stand heute kein Signal. Nichtsdestotrotz ist es natürlich so, dass die Firmen si-cherstellen müssen, dass auch zum Thema Tumor langfristige Daten kommen. Dementsprechend ist es grund-sätzlich ein Bestandteil des Risk Management Plan. Wir haben dazu geplante Interimanalysen ab 2017.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Böhme. – Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich wollte zu verschiedenen Punkten Stellung nehmen, die angekommen sind, die wir in unserer Stellungnahme sehr deutlich gemacht haben. Manchmal gab es hier auch Verwischun-gen. Worüber wir heute diskutieren, ist unter anderem die frühe Nutzenbewertung von Canagliflozin auch im Sinne eines Vertreters eines neuen Therapieprinzips. Für die Versorgung ist uns das wichtig. Denn erstens ist die HbA1c-Senkung und Blutzuckersenkung vom Wirkmechanismus her hypoglykämiesicher. Das wissen wir. Vom Wirkmechanismus her ist es bei den Sulfonylharnstoffen nicht. Zusätzlich gibt es aus unserer Sicht eine klinisch relevante nicht nur Gewichtsreduktion, sondern auch günstige Gewichtsverteilung. Auf die Blutdruck-senkung gehe ich jetzt nicht ein. Das heißt, am Ende kommt es entscheidend darauf an, ob die Studie DIA3009 berücksichtigt wird oder nicht. Der wichtige Punkt der Titration ist erst einmal, dass bei den Sulfonylharnstof-fen zur Hypoglykämiesicherheit die Titrationsempfehlung besteht. Weil es kein Hypoglykämierisiko ist, war das nicht – das war auch nicht der Zulassungstext – bei Canagliflozin mit zwei unterschiedlichen Dosierungen.
Die Verwirrung bei der Studie DIA3009 möchte ich jetzt nicht vertiefen. Aber ich möchte vielleicht daran erin-nern, dass das primäre Ziel der Studie DIA3009 eine Non-Inferiority-Testung war. Natürlich kann man im Nach-hinein alle Studien wieder anders machen. Die Fragestellung war doch eigentlich: Ist die Wirkung auf das HbA1c von Canagliflozin vergleichbar bzw. nicht schlechter als bei Glimepirid? Vielleicht ist nachvollziehbar – da kann man sicherlich unterschiedlicher Meinung sein –, dass mit der Hochtitrierung auf 6 mg ein relativ har-ter Parameter gewählt worden ist. Ich könnte mir fast vorstellen, dass, wenn man eine mittlere Dosierung von 2,5 mg gehabt hätte, hier die Diskussion gekommen wäre, ob Glimepirid ausreichend dosiert worden ist.
Der zwingende Punkt der Studie DIA3009 ist in diesem Sinne die Titrierung von Glimepirid mit einem Sicher-heitsparameter. Dann nehmen wir zur Steuerung nun einmal den Nüch-

ternglukosewert. Das ist bei Canagliflo-zin nicht, weil es vom Wirkmechanismus her keine Hypoglykämiegefährdung hat. Dass wir jetzt plötzlich alle in der Diabeteswelt umdenken und sagen, HbA1c ist gar nicht mehr so wichtig – wir akzeptieren Werte um 7,5 oder 8 Prozent –, möchte ich noch einmal korrigieren: Das ist überhaupt nicht der Fall. Der Trend international 20 geht zur Individualisierung. Wir sagen weiterhin, eine HbA1c-Senkung so weit wie möglich, aber natürlich si-cher. Deswegen haben wir bei älteren Menschen mit vorbestehendem kardiovaskulären Risiko international den Vorschlag gemacht, einen Korridor zwischen 6,5 und 7,5 Prozent zu wählen. Andere Gesellschaften blei-ben weiterhin bei einem HbA1c < 7. Es steht also nirgendwo, dass man möglichst den Typ-2-Patienten so be-handeln sollte, dass das HbA1c bei 7,5 oder 8 Prozent liegt. Das ist überhaupt nicht der Fall, insbesondere nicht bei den Jüngeren.
Natürlich haben wir eine frühe Nutzenbewertung. Ich darf an die Diskussion zur HbA1c-Senkung unter dem kardiovaskulären Risiko erinnern. Mitnichten ist die Frage – ich glaube, das ist internationaler Konsens –, dass HbA1c-Senkung assoziiert ist mit einer Reduktion der Inzidenz wie Progression der mikrovaskulären Spätschä-den – Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie –, auch wenn das im Studienprogramm selbstverständlich noch weiter untersucht werden will. Aber man sollte – jedenfalls von der Deutschen Diabetes Gesellschaft her – nicht den HbA1c und die effektive Senkung nivellieren. Dann kommt bei der Studie DIA3009 am Ende auf-grund der Argumentation heraus: Ist sie bewertbar oder nicht? Dann verweise ich schon einmal zumindest auf den Entwurf der Version 4.2 vom IQWiG auf Seite 56, wo das IQWiG selber sagt:
Daher wird für Studien, die allein deshalb ausgeschlossen werden, weil sie nicht den aktuellen Zulas-sungsstatus widerspiegeln bzw. weil die Erfüllung des Zulassungsstatus unklar ist, jeweils geprüft, in-wieweit die Studienergebnisse auf Patientinnen und Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulas-sungsbedingungen behandelt werden.
Das ist aus unserer Sicht bei DIA3009 der Fall.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für die Stellungnahme und noch einmal die Wiederho-lung der Stellungnahme. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Nur zur Klärung. Wir kritisieren diese Studie nicht, weil sie außerhalb der Zulassung ist, son-dern wir kritisieren die Art der Titration aus medizinischen Gründen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nehmen wir zu Protokoll. Ich sehe ansonsten keine Fragen oder Be-merkungen mehr. Dann würde ich zum Abschluss der mündlichen Anhörung kommen. Herr Fleischmann, Sie wissen, es ist in diesem Raum Usus, dass dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur abschließen-den Stellungnahme gegeben wird. Es sind zwar alle wesentlichen Themen erörtert worden, aber wenn Sie wünschen, haben Sie gerne noch einmal die Möglichkeit zu einem zusammenfassenden Schlusswort.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Gerne; nur ganz kurz. – Ich glaube, es sind aus unserer Sicht zwei Punkte deutlich geworden, zum einen die Anerkennung der DIA3009. Insbesondere wenn man den Vergleich mit der Bewertung bei Saxagliptin/Metformin macht, ist ganz klar, dass hier ein wesentlich ähnlicher Fall vorliegt, der zur Anerkennung der DIA3009 führen muss. Wir hatten das Thema Glimepiridtitration als ein wesentliches angesprochen. Das ist aus unserer Sicht sowohl zulassungskonform gelaufen als es auch sachgemäß war und hat dann zu vergleichbaren Ergebnissen in den Gruppen geführt. Es war also wirklich ein fairer Vergleich, der hier gemacht wurde, der dann aber zum Beispiel in dem Bereich Hypoglykämien oder Gewicht zu einem Vorteil von Canagliflozin geworden ist. Wir möchten also den G-BA bitten, sich diese Studie genau anzusehen, insbesondere unter den Gesichtspunk-ten, die wir gerade genannt haben, und sind der Überzeugung, dass Sie, wenn Sie das tun, auch zu der Über-zeugung gelangen, dass hier ein fairer Vergleich vorliegt, der zu einem Hypoglykämievorteil, zu einem Ge-wichtsvorteil führt, während auf der anderen Seite keine den Zusatznutzen einschränkenden Argumente da sind. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und würde die Zusatzanalysen, die ich am Anfang angekündigt ha-be, Ihnen einfach als Ergänzung zu dem, was bisher da ist, übergeben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Fleischmann. Sie können davon ausgehen, dass al-le Aspekte, die wir heute angesprochen haben, noch einmal reflektiert werden, insbesondere die Frage der Verwertbarkeit der Studie. Wir werden uns gleich im Anschluss mit den ergänzend vorgelegten Analysen und ihrer Verwertung beschäftigen und schauen, welche Aussagen dahinterstecken. Ansonsten kann ich nur emp-fehlen, eine der nächsten Sitzungen abzuwarten. Wir werden heute nicht mehr zu einer Beschlussfassung kommen, sondern zu einer späteren Zeit.
Danke, dass Sie da waren. Es war eine sehr intensive Anhörung. Das Präparat, der Wirkstoff hat es insofern verdient. Ich fand es sehr interessant und aufschlussreich. Ich bedanke mich bei allen, die Fragen gestellt ha-ben, und insbesondere bei denen, die Antworten gegeben haben.
Ich beende damit die Anhörung zu diesem Tagesordnungspunkt und wünsche Ihnen allen einen guten, gesun-den und unfallfreien Heimweg. Schönen Dank.

Schluss der Anhörung: 11.30 Uhr

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-03-15-D-101 Canagliflozin

Stand: Januar 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Canagliflozin **zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Metformin Sulfonylharnstoffe (SH) DPP-4-Inhibitoren Inkretinmimetika Dapagliflozin Acarbose Insulin
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	- Bestehende Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2: - Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren (siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Metformin, SH zu bevorzugende Therapiestrategien Insulin, wenn angezeigt - Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a SGB V vom 21.Februar 2013 Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin: Metformin + Humaninsulin - Beschluss über die Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin nach § 35a SGB V vom 2. Mai

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Canagliflozin **zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) nach § 35a SGB V vom 16. Mai 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Dapagliflozin nach § 35a SGB V vom 6. Juni 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Lixisenatid nach § 35a SGB V vom 5. September 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Sitagliptin nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Saxagliptin nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Vildagliptin nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2013 - Verordnungssausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III - Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/ lang wirkende Insulinanaloga- AM-RL, Anlage III
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Verwendete Abkürzungen: AM-RL=Arzneimittel-Richtlinie, FB=Festbetrag, SH=Sulfonylharnstoff

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Canagliflozin A10BX11 Invokana®	Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als: - Monotherapie Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. - Kombinationstherapie Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).
Metformin A10BA02	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
Sulfonylharnstoffe	
Glibenclamid A10BB01	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glibenclamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.
Glimepirid A10BB12	Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen.
Gliquidon A10BB08	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin.

Gliclazid A10BB09	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität u. Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.						
Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)							
Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2							
	Als Monotherapie	**In Kombination mit**					
Sitagliptin A10BH01	bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	**Metformin**, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzucker-kontrolle ausreichen.	einem **Sulfonylharnstoff**, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	einem **Thiazolidindion**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Sulfonylharnstoff und Metformin**, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Thiazolidindion und Metformin**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindion angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	**Insulin**, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulin-dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Vildagliptin A10BH02	bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.	**Metformin** bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	einem **Sulfonylharnstoff** bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikatio-	einem **Thiazolidindion** bei Patienten mit ungenügender Blutzuckerein-stellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.			

			nen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.				
Saxagliptin A10BH03	bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	**Metformin**, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	einem **Sulfonylharnstoff** bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	**Thiazolidindion** bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	**Insulin** (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.		
Inkretinmimetika							
	Als Monotherapie	**In Kombination mit**					
Exenatide A10BX04		Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus in Kombination mit • Metformin/Sulfonylharnstoff/Thiazolidindionen/Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.					
Liraglutid		Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen:					

A10BX07		In Kombination mit: – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; In Kombination mit: – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.

Glinide		
Nateglinid A10BX03		Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.
Repaglinid A10BX02	Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.	
Glitazone (Thiazolidindione)	*Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie*	
Alpha-Glukosidaseinhibitoren		
z.B. Acarbose A10BF01	Diabetes mellitus Typ 2 wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde, auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin.	
Natrium-Glukose-Cotransporter (SGLT)-2-Inhibitoren		
Dapagliflozin A10BX09	Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ‑2‑Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: Monotherapie Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Add‑on‑Kombinationstherapie	

	In Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).
Insulin	
z.B. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *„Diabetes Mellitus Typ 2“* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.01.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, NICE and Clinical Evidence. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab *849* Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 127 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 64 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	glucagon-like peptide 1
HbA1c	glycosylated haemoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database

IQWIG Berichte/ G-BA Beschlüsse

G-BA, 2010 [14] Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Siehe auch: IQWIG, 2008 [35] Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWIG im Jahr 2008. • → Verordnungsausschluss der Glitazone: ,,Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“
IQWIG, 2009 [34] Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glinide durch das IQWiG ergab: Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide <u>Gründe:</u> Es lagen zu vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vor und unzureichende Datenlage. Kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden.
G-BA, 2010 [11,18] Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungs-einschränkungen und –ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“
G-BA, 2008 [10] Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide	Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.“
IQWIG, 2007 [33] Bericht (Rapid Report):	• Wirkung von Exenatide als Blutzucker-senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem

Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide	Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor. • Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik (unzureichende Datenlage) • Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt. • Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.
G-BA, 2008 [17] Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.“
IQWIG, 2005 [36] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	• Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen). • Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. • Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. scherwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.
G-BA, 2010 [15] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist, sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an.“ •
IQWIG, 2009 [32] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.

G-BA, 2008 [16] DMP (Stand 2008): Anforderungen an strukturierte Behandlungs- programme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	Blutglukosesenkende Therapie: „Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine norm-nahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 * genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung: - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin. Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die o.g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen. Therapieziele: Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleit-erkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie,Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsel-entgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“
G-BA, 2008 [12] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin	• „Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzucker-kontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“

G-BA, 2008 [13] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin	„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versa-gen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie. Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.“
G-BA, 2013 [26] Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [41,49]	a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2013 [23] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin/Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [42,50]	a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2011 [19] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linagliptin Siehe auch: IQWIG, 2011 [37]	• Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA.
G-BA, 2013 [20] Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linag-	• (Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V) • **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei

liptin Siehe auch: IQWIG, 2012 [39]	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist: - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin. *(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unver-träglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatz-nutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).
IQWIG, 2011 Rapid Report (A05-07): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [38]	Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, „normnahen" Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven (oder keinen) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Fazit: Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen" Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen. Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber.
G-BA, 2013 [27] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin Siehe auch IQWiG, 2013 [44]	a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber**

	Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist*) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)*. **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
G-BA, 2013 [28] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin+Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [45] Und: (neues Anwendungsgebiet) G-BA, 2013 [21] IQWiG, 2013 [46]	a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
	(neues Anwendungsgebiet) Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht*

	ausreichend wirksam ist). **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [22] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [47]	a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. c) Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist*) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metfor-

	min*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [25] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin + Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [48]	a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [24] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin	a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht

Siehe auch: IQWiG, 2013 [40,43]	ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin**: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid**): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:** *Ein* Zusatznutzen ist nicht belegt.

Cochrane Reviews

Hemmingsen, 2013 [31] Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of sulphonylureamonotherapy versus placebo, no intervention or other antidiabetic interventions for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).
	Methodik Population: Participants with type 2 diabetes mellitus Intervention/ Komparator: • First-, second- or third-generation sulphonylureas versus placebo, diet, metformin, thiazolidinediones, insulin or any other antidiabetic comparator. • Second- or third-generation sulphonylureas versus firstgeneration sulphonylureas. Endpunkt: All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Non-fatal macrovascular outcomes (assessed together and separately: non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, amputation of lower extremity and cardial or peripheral revascularization), Microvascular outcomes, Glycaemic control (fasting plasma glucose and HbA1c), BMI, Weight, Adverse events Studiendauer: 24 Wochen bis 10,7 Jahre Suchzeitraum der syst. Recherche bis August 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 72 (n=22.589)

Ergebnisdarstellung

First-generation sulphonylureas compared with controls for DM type 2

Outcomes	**Relative effect (95%CI)**	**Anzahl Studien (n=)**	**Ouality of Evidence (GRADE)**	**Comments**
All-cause mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	**RR 1.46** (0.87 to 2.45)	2 (n=553)	low	Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 1.18** (0.88 to 1.59)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 5.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued

Cardiovascular mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	**RR 2.63** (1.32 to 5.22)	2 (n=553)	low	Small sample size (0. 7% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 1.36** (0.88 to 1.48)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 1.1% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite	not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Non-fatal myocardial infarction Intervention vs insulin [4.75 years to 10.0 years]	**RR 1.08** (0.81 to 1.45)	2 (n=1944)	low	
Cancer				
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 0.81** (0.29 to 2.27)	2 (n=1944)	low	One study reported any cancer and the other death due to cancer

Second-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	**Relative effect (95%CI)**	**Anzahl Studien (n=)**	**Ouality of Evidence (GRADE)**	**Comments**
All-cause mortality				
Intervention vs metformin	**RR 0.98** (0.61 to 1.58)	6 (n=3528)		Trial sequential analysis showed that 2.3% of the required information size to de-

[24 weeks to 4 years]				tect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 0.92** (0.60 to 1.41)	7 (n=4955)		Results of the randomeffects model. Trial sequential analysis showed that 2.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	**RR 0.96** (0.79 to 1.18)	4 (n=1642)		c. Trial sequential analysis showed that 12.8% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs incretinbased control [52 weeks to 104 weeks]	**RR 1.39** (0.52 to 3.68)	2 (n=1503)	low	d. Trial sequential analysis showed that 0.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	**RR 1.44** (0.47 to 4.42)	7 (n=2038)		e. Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Cardiovascular mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 1.47** (0.54 to 4.01)	6 (n=3528)		Trial sequential analysis showed that 2.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 1.30** (0.55 to 3.07)	7 (n=4955)		Trial sequential analysis showed that 0.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	**RR 0.96** (0.73 to 1.28)	4 (n=1642)	low	Trial sequential analysis showed that 6.6% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	**RR 0.97** (0.27 to 3.53)	7 (n=2038)		Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required

				information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite				
Intervention vs metformin [6 months to 4 years]	**RR 0.67** (0.48 to 0. 93)	3 (n=3018)	low	Non-fatal macrovascular outcomes as a composite outcome were not reported in the way we predefined to assess this outcome. Trial sequential analysis showed that 5% of the required informationsize to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [52 weeks to 4 years]	**RR 0.91** (0.62 to 1. 33)	6 (n=4600)		
Intervention vs meglitinide [12 to 15 months]	**RR 0.50** (0.20 to 1.20)	3 (n=866)		The definition of nonfatal macrovascular outcomes was heterogenous
Non-fatal myocardial infarction				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 1.02** (0.37 to 2.85)	4 (n=3061)	low	
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 0.68** (0.41 to 1.14)	7 (n=4956)		
Intervention vs meglitinide [2c. 12 months to 17 months]	**RR 1.03** (0.26 to 4.08)	3 (n=726)		

Third-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	**Relative effect (95%CI)**	**Anzahl Studien (n=)**	**Ouality of Evidence (GRADE)**	**Comments**

All-cause mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Cardiovascular mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Macrovascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Microvascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Adverse events				
All adverse events [6 to 12 months]	**RR 0.88** (0.78 to 0.99)	3 (n=510)	low	Trial sequential analysis showed that firm evidence was not established
Drop-outs due to adverse events Interventions vs thiazolidinediones [24 to 52 weeks]	**RR 0.54** (0.15 to 1.97)	2 (n=423)		

Conclusions when all sulphonylurea groups (first-, second- and third-generation) were analysed together were similar to those of second-generation sulphonylurea.

Fortsetzung Hemmingsen, 2013	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Among the 72 trials included in this analysis, we classified none of the trials as having low risk of bias according to all bias domains and we only classified seven trials as having a lower risk of bias according to a combined evaluation of sequence generation, allocation concealment and blinding. • Several of the included trials had an open-label design, which might have influenced the reporting from both the participants and the investigators. • Diagnostic criteria and definitions of outcomes differed among trials and were not always well defined. • The way sulphonylurea monotherapy or another comparator was applied to the participants varied among the trials. • In trial sequential analysis, none of the analyses of mortality outcomes, vascular outcomes or severe hypoglycaemia met the criteria for firm evidence of a RRR of 10% between interventions.

Shyangdan, 2011 [60] Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat (>18 J) mit DM Typ 2 Intervention GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht, HRQoL, Adverse events Studiendauer: mind. 8 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6899)
	Ergebnisdarstellung (Darstellung nur für Exanatide und Liraglutid) **Exanatide** Exenatide versus thiazolidinedione (pioglitazone), 1 trial: HbA1c: slightly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with pioglitazone 45 mg once daily (-1.5% versus -1.2%, P = 0.02). Weight change: Participants taking exenatide once weekly lost weight while those taking pioglitazone gained weight (-2.3 kg versus + 2.8 kg, P < 0.00001). Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trail HbA1c: significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5%versus -0.9%, P < 0.00001). Weight change: once weekly exenatide led to a significantlygreater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg, P = 0.0009). Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial HbA1c: Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%). **Liraglutide** Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial HbA1c: The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%). Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials

	HbA1c:. The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96, P < 0.00001) Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials HbA1C: difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, P < 0.00001) Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial HbA1c: significantly more reduced with 1.8 mg liraglutide than with insulin glargine (mean difference -0.24%, 95%CI -0.39 to -0.08, P = 0.0015 according to the original analysis). Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials HbA1c: no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride. GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1trial HbA1c: significantly more reduced with liraglutide(-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, P < 0.0001).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.
Swinnen , 2011 [61] Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of insulin detemir and insulin glargine compared with each other in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat. mit DM typ 2 Intervention: insulin detemir Komparator: insulin glargin Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: Bis Jan. 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2250)
	Ergebnisdarstellung HbA1c (4 trials, n=2250) Not statistically significant estimated mean difference of 0.07% (95% CI -0.10 to 0.24). There was substantial statistical heterogeneity between studies (P = 0.04, I2 = 64%). Fasting glucose Insulin glargine was associated with statistical significantly lower fasting glucose at study endpoint than insulin detemir (mean difference of 0.34mmol/L [95%CI 0.01 to 0.67], but with some statistical heterogeneity [P = 0.11, I2 = 50%] Overall hypoglycaemia

	There was no difference between the two insulins in the relative risk of having at least one hypoglycaemic event: risk ratio of 0.98 (95% CI 0.92 to 1.05), without evidence for statistical heterogeneity (P = 0.42, I^2=0%). Similarly, there was no statistically significant difference in the event rate for overall hypoglycaemia (Analysis 1.8): rate ratio of 1.00 (95% CI 0.90 to1.11), with substantial statistical heterogeneity (P = 0.0006, I^2= 83%). Severe hypoglycaemia (4 trials n=2252) Both relative risk and rate ratio of severe hypoglycaemia were not statistically significantly lower for insulin detemir than for insulin glargine: RR 0.82 (95% CI 0.51 to 1.32)
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Our analyses suggest that there is no clinically relevant difference in the efficacy or the safety between insulin detemir and insulin glargine for targeting hyperglycaemia. However, to achieve the same glycaemic control insulin detemir was often injected twicedaily in a higher dose but with less weight gain, while insulin glargine was only injected once-daily, with somewhat fewer injection site reactions.
Richter, 2008 [58] Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen Endpunkt: <u>Primäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: ß-Zellenfunktion; Mortalität Morbidität; Kosten Studiendauer: mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen): Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (n=12864)
	Ergebnisdarstellung (Sitagliptin: 11 trials; Vildagliptin: 14 trials) HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie) o <u>Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo:</u> Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität (I^2= 65% und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag I^2 auf 25%. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und

	Vildagliptin (Ø- Difference: -0.7 (95%: -0.8, -0.6); p<0.00001 / -0.6 (95%KI: -0.07,-0.05); p<0.00001). - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil. o <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika:</u> Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [Ø-Differenz: 0.33 (95%KI: 0.18-0.48; p= 0.000020) / 0.30 (95%KI: 0.14-0.46; p<0.00001)]. o <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika:</u> Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (Ø-Differenz: -0.40; 95%KI: -0.47;-0.33; p<0.00001); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen. <u>Nebenwirkungen</u>: Statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin (RR: 1.15; 95%KI: 1.02-1.31,P=0.03) gegenüber den Vergleichstherapien, nicht aber unter Vildagliptin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hinsichtlich Therapieabbruchs aufgrund schwerer Nebenwirkungen und ernste Nebenwirkungen. <u>Gewicht:</u> o <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo:</u> Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (Ø -Difference: 0.7 kg; 95%KI: 0.3-1.1; p= 0.0002 / 0.8 kg; 95%KI: 0.2-1.3; p=0.009). o <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie):</u> In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktionauf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (Ø-Differenz: Sitgaliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; p=0.012 / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; p=0.0089).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Hohe Heterogenität: Japanische Studien, viele unterschiedliche Substanzen bei Vergleich von DPP-4 Inhibitoren in Kombination mit anderen Kombinationstherapien, Unterschiede im Patientenkollektiv (vorbehandelte vs. nicht-vorbehandelte Patienten). • Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen. • Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.

Systematische Reviews

Bennett, 2011 [4] (Agency for Healthcare Research and Quality) Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27.	• Fragestellung Given the number of medications available for type 2 diabetes mellitus, clinicians and patients need information about their effectiveness and safety to make informed choices. The objective of this review was to summarize the benefits and harms of medications (metformin, second-generation sulfonylureas, thiazolidinediones, meglitinides, DPP-4-inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists), as monotherapy and in combination, for the treatment of adults with type 2 diabetes. The EPC investigators were guided by 4 key clinical questions, which pertained to adults aged 18 years or older with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus. The questions are paraphrased as follows: 1. Intermediate outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on the intermediate outcomes of glycemic control as measured by A1c, body weight, and lipids, including LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides? 2. Long term outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on long-term clinical outcomes, including all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy? 3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects? 4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older?
	• Methodik (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.) Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden. Endpunkt: k.A. • Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis April 2010 (als Update zu dem Report aus 2007) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 166 (davon 71 Studien schon im Report aus 2007)
	Ergebnisdarstellung (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse gegeben.) • • **Key Question 1**. In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, • what is the comparative effectiveness of these treatment options (see list of • comparisons) for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of

	• HbA1c), weight, or lipids? • • Intermediate clinical outcomes were the most frequently evaluated outcomes. We identified 121 relevant articles with data from RCTs that addressed either HbA1c, body weight, or lipids. Fifty-one of the studies had also been included in the 2007 comparative effectiveness review. • • HbA1c. We found that most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, and repaglinide) reduced HbA1c to a similar degree, by about 1 absolute percentage point when compared with baseline values, after 3 or more months of treatment. •Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy (by about 0.4 absolute percentage points). •Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than was metformin monotherapy (by about 1 absolute percentage point). Most combinations of metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones had similar efficacies in lowering HbA1c. Although we included comparisons with the GLP-1 agonists, we graded the evidence for these comparisons as insufficient or low; therefore, we were limited in our ability to draw firm conclusions about their effectiveness. • • Weight. Diabetes medications varied in terms of their effects on body weight. Notably, weight change was small to moderate, generally less than 2 kg between baseline and final values. Unlike thiazolidinediones or sulfonylureas, metformin was not associated with weight gain, with a mean difference of about −2.6 kg between metformin and the other drugs, in trials that lasted more than 3 months but generally less than 1 year. Although placebo-controlled trials of metformin were excluded from this review, we know from the 2007 evidence report that metformin was the GLP-1 agonists were associated with a relative weight change of about 2.5 kg. • • Lipids. The effects on lipid levels varied across medication type, but most were small to moderate (changes of about 0.5 mg/dL to 16 mg/dL for LDL, 0.5 mg/dL to 4 mg/dL for highdensity lipoprotein [HDL], and 0 mg/dL to 33 mg/dL for triglycerides [TG]), in studies that generally lasted between 3 and 12 months. •Metformin had favorable effects on all the lipid classes: It decreased LDL more effectively than did sulfonylureas, rosiglitazone, or pioglitazone, and it decreased TG more efficiently than sulfonylureas or rosiglitazone. However, pioglitazone was more effective than metformin in decreasing TG. The addition of rosiglitazone to metformin increased LDL and HDL but also increased TG when compared to metformin monotherapy and to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of pioglitazone to metformin also increased HDL but decreased TG when compared to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of DPP-4 inhibitors to metformin did not have an effect on HDL in comparison with metformin monotherapy. •We noted that one medication or class may have favorable effects on

	one lipid outcome and unfavorable effects on another lipid outcome. For instance, rosiglitazone was less effective than pioglitazone in decreasing LDL, and it increased HDL to a lesser extent than did pioglitazone, but both favorably decreased TG. • • • **Key Question 2.** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of the treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes? (All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy) • • Although we identified 41 new studies in addition to the 25 studies included in the 2007 evidence report, the new studies were generally of short duration (less than 1 year) and had few long-term events (such as deaths and cardiovascular disease), making any estimates of risk difference very imprecise. Therefore, most comparisons for this key question had a low strength of evidence. • •Metformin was associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular disease mortality than were sulfonylureas. However, the evidence was limited by inconsistency between the trials and observational studies and the overall low precision of the results, due to the rarity of events. Data from the 2007 evidence report also showed that treatment with metformin was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality when compared with any other oral diabetes agent or placebo, although the results for all-cause mortality and cardiovascular morbidity were not significant. • •We found few studies with the newer DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, but overall the evidence on these newer agents was insufficient to allow us to make any meaningful conclusions. Few studies included insulin added to oral medications or compared other two-drug combination therapies. • •Few studies addressed microvascular outcomes of nephropathy, retinopathy, or neuropathy. We found moderate strength of evidence that pioglitazone is better than metformin at reducing short-term nephropathy, based on two short-duration RCTs. Only three comparisons were included for the outcome of neuropathy, and these studies were limited by their small sample sizes and poorly defined outcomes. We did not identify any studies for the outcome of retinopathy. • • • **Key Question 3** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of the treatment options in terms of the following adverse events and side effects? (Hypoglycemia, Liver injury, Congestive heart failure, Severe lactic acidosis, Cancer, Severe allergic reactions, Hip and non-hip fractures, Pancreatitis, Cholecystitis, Macular edema or decreased vision, Gastrointestinal side effects) • • This Key Question was addressed by 107 studies.

	• • Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione. • • Congestive heart failure. Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results, or the low quality of the studies. • • Gastrointestinal side effects. Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy. • • Other adverse events. We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results. •We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea. •We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea. • • • **Key Question 4** Do the safety and effectiveness of these treatment options • (see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2 • diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality, • hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes? • • Twenty-eight studies applied to Key Question 4. • • We found that when compared to men, women taking rosiglitazone either as monotherapy or in combination were at higher risk for

	bone fractures than were those taking metformin alone or in combination with sulfonylureas. • • However, for the majority of comparisons, the available studies did not have sufficient power to allow for subgroup analyses, and few studies occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments. •
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Overall, few studies contained sufficient data on event rates to make it possible to analyze major clinically important adverse events and long-term complications of diabetes. 1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy. 2. Few studies used standard measures for diabetic nephropathy and kidney function, such as estimated glomerular filtration rate, or clinical outcomes, such as time to dialysis, as outcomes in their comparisons of these medications. 3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.
Monami, 2010 [52] Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials	• Fragestellung • Meta-analyse von RCTS zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2
	• Methodik Population: Patienten mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin Endpunkt: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen Beobachtungsdauer >12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte) (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden) <u>HbA1c Wert</u> Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine stat. signifikante Reduktion des HbAc1 Wertes (bei publizierten Studien, Trend bei unpublizierten Studien), wenn verglichen wurde gegen Placebo (publizierte Studien: -0.70 (-0.80, -0.59); p<0.001 / unpublizierte Studien (basie-

	rend auf 4 Studien): -0.68 (-1.57-0.21); p= 0.21). Zu Saxagliptin keine separate Analyse, da nur eine Studie vorhanden. Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo. In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion. Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta- Analyse durchgeführt werde, da nur eine Studie verfügbar war. <u>Körpergewicht</u> DPP-4 Inhibitoren zeigten keinen stat. signifikanten Effekt auf den BMI, wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde jedoch eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren erreicht, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion (-0.2 (-0.3,-0,1) kg/m2; p=0.008). Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt, waren keine Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich. <u>Hypoglykämie</u> Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden. Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion. Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwer Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (alle behandelt mit Sulfonylharnstoffen). Keine schweren Hypoglykämien unter Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo). Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf. <u>Andere Nebenwirkungen</u> DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidinedion. Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz (Sulfonylharnstoff: 0.64; 95%KI: 0.51-0.80; p<0.001; N= 2 Studien / Alpha-Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien). Bei Metformin zeigte sich ein grenzwertiges Ergebnis (0.78; 95%KI:

	0.61-1.00; p= 0.050). Keine Unterschiede hinsichtlich des Mortalitätsrisikos zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien. Keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien. Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.
Monami, 2013 [53] Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials	Fragestellung: The aim of the presentmeta-analysis is the assessment of the overall efficacy and safety profile of these drugs, exploring potential differences across individual agents.
	• Methodik Population: Patienten mit DM Typ 2 Intervention: SGLT-2 inhibitors Komparator: placebo or active drugs (oral hypoglycaemic agents and/or insulin) different from other SGLT-2 inhibitors Endpunkt: HbA1c Wert (nach 12, 24 und 52 Wochen), BMI, Fasting plasma glucose (FPG), Nebenwirkungen Beobachtungsdauer >12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche bis Mai 2013 (publiziert/nicht publiziert) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (3 unveröffentlichte und 22 veröffentlichte) (n=7524)
	Ergebnisse HbA1c: SGLT-2 inhibitors Vs. Placebo (21 trials): Significant reduction of HbA1c at all the time points considered. HbA1c - Results of active comparator trials on 12- and 24-week: Differences in means in HbA1c between SGLT-2 inhibitors and active comparators at 12 and 24 weeks in trials included in the meta-analysis. HbA1c (%) — Sodium glucose co-transport-2 inhibitorsversus Glipizide — Metformin — Sitagliptin N arms (1) — (5) — (2) 12 weeks 0.3 [0.2; 0.4]* — 0.0 [−0.1; −0.1] — 0.0 [−0.3; 0.3] N arms (1) — (5) — (1) 24 weeks 0.3 [0.2; 0.5]* — 0.1 [−0.1; 0.2] — −0.2 [−0.4; −0.1]* *p < 0.05; **p < 0.001.

	Effects on Other Metabolic Parameters In placebo-controlled trials, SGLT-2 inhibitors determined a weight loss during the first 24weeks, which was maintained up to 52 weeks. In the only available trial versus glipizide, dapagliflozin has a more favourable effect on BMI. Serious Adverse Events The overall incidence of serious adverse events was not significantly different with SGLT-2 inhibitors, both in placebo-controlled or active comparator-controlled trials
• Phung, 2010 [57] • • Effect of Non-insulin Antidiabetic Drugs Added • to Metformin Therapy on Glycemic Control, • Weight Gain, and Hypoglycemia • in Type 2 Diabetes	• Fragestellung • • To determine the comparative efficacy, risk of weight gain, and hypoglycemia associated with noninsulin antidiabetic drugs in patients with type 2 DM not controlled by metformin alone.
	Methodik Population: Pat. DM Typ 2, bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde. Intervention: orale Antidiabetika Komparator: Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin Endpunkt: change in HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7%, change in weight, and incidence of hypoglycemia Beobachtungsdauer: 12 bis 52 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=11.198)
	• Ergebnisdarstellung Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CrI:0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazilidinedione (0.85; CrI: 0.66-1.08); AGIs (0.64; CrI: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; CrI: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; CrI: 0.65-1.30)] zeigen ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn verglichen wird gegen Placebo. o <u>Baseline HbA1c Wert < 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren. o <u>Baseline HbA1c Wert > 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. o <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren. o <u>Dauer > 24 Wochen</u>: Größere Reduktion verbunden mit

	Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. Thiazilidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CrI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CrI: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17). GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert. Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CrI: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; CrI: 2.12-41.52). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.
• Van Avendonk, 2009 [62] • • Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?	• Fragestellung To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus.
	• Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie Komparator: andere oralen Antidiabetika Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen Follow-Up: mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm. Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 78 (n=k.A)
	• Ergebnisdarstellung • (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien.) • Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und /oder Sulfonylharnstoff zeigt einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und gleichzeitig geringerer Gewichtszunahme, Insulin Bedarf und Hypoglykämien wenn gegen Insulin Monotherapie verglichen wird. • Langwirksame Insulin Analoga in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika sind mit gleichwertiger glykämischen Kontrolle und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden, wenn verglichen wird mit NHP Insulin. • Es wurde eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksame Insuline (einmal täglich), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen unter Premix

	Insulin Therapie. • Premix Analoga verglichen mit Premix Humaninsulin zeigen einen gleichwertigen Effekt auf den HbA1c-Wert, bei gleichzeitig niedrigerem postprandialen Glukoselevel und ohne einen negativen Effekt auf das Körpergewicht oder hypoglykämischen Ereignissen.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
• Boussageon, 2012 [5] • • Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of • Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised • Controlled Trials	• Fragestellung • • The aim was to review all available evidence to evaluate the risk-to-benefit balance of metformin in T2DM patients based on cardiovascular morbidity and mortality using a systematic review and meta-analysis of controlled trials.
	• Methodik Population: Pat. DM Typ 2 Intervention: Metformin Komparator: Diät allein, Plazebo, Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie • Endpunkt: Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität • Sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen • • Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=13.110)
	• Ergebnisdarstellung • Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo. • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortaliät • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin. • Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante He terogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I2 = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren

	• Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
• Deacon, 2012 • [8] • • Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta-analysis	• Fragestellung • • The aim of this study was to compare improvements in glycaemic control and changes in body weight, as well as adverse events, in comparable studies with incretin-based therapy as add-on to metformin.
	• Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie Komparator Metformin Endpunkt: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen • Studiendauer: 16-30 Wochen • • Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 (n=k.A.)
	• Ergebnisdarstellung • Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren • In allen Studien zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich des HbA1c-Wertes. Diese Reduktion war stat. signifikant größer unter einer Therapie mit langwirksamen GLP-1 Agonisten, im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen (beide <0.001). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren. • Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatid gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatid BID oder DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide <0.001). • Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe. • Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf.
	Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed • Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden. • Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.
• Goossen, 2012 [29] • Longer term	• Fragestellung A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2

safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review • and meta-analysis	diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors.
	• Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo, Gliptin, anderes Antidiabetikum Endpunkt: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen) Studiendauer >18 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011 • Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 67 (davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin) (n=k.A.)
	• Ergebnisdarstellung • Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum. • Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) - bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin. • Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, solang diese nicht mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Insulintherapie kombiniert wurden. Bei einer Kombination aus Sitagliptin oder Linagliptin mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn verglichen wird gegenüber Placebo (RR 1.86; 1.46-2.37).
	• Hinweise durch FBMed • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).
• Hemmingsen, 2012 [30] • • Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-	• Fragestellung • To compare the benefits and harms of metformin and insulin • versus insulin alone as reported in randomised clinical trials of patients • with type 2 diabetes.
	• Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: Metformin und Insulin Komparator: Insulin alleine (mit oder ohne Placebo) Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität

analyses and trial sequential analyses	Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=2.117)
	• Ergebnisdarstellung • Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität. • Es zeigten sich stat. signifikant mehr schwere Hypoglykämien unter einer Metformin und Insulin Therapie, wenn verglichen wird gegen Insulin alleine (RR 2,83; 95%KI 1,17-6,86). • Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (−0,60%, 95% KI: −0,89; −0,31, p<0,001), Gewichtszunahme (−1.27, 95% KI:−2,07;−0,47, p=0,002) und einer Insulin Dosisreduktion (MD -18,65 U/Tag, 95% KI: −22,70; −14.60,P<0,001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential. • Hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten. • Studien teilweise von kurzer Dauer. • Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.
• Karagiannis, 2012 [51] • • Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis	• Fragestellung • To assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 • (DPP-4) inhibitors compared with metformin as monotherapy, or with • other commonly used hypoglycaemic drugs combined with metformin, • in adults with type 2 diabetes mellitus.
	• Methodik Population: Erwachsene Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes; Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, • Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=7136)
	• Ergebnisdarstellung • HbA1c: Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes

	(WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie. • Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, −0.07 - 0.24) Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7%; jedoch in Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfponylharnstoffen (WMD: −1.92, −2.34; −1.49) als auch Pioglitazon (−2.96, −4.13; −1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18). • Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hyoplykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen. • Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon. • Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren. • Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oder Harnwegsinfektionen
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren. • Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien. • Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.
Aroda, 2012 [2] Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review	• Fragestellung • This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies.
	• Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention/Komparator: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥12 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1990-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 80 (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% - 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% - 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben.

	• Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren). • Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatid (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatid (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin. • Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei >–2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien
• CADTH, 2010 [6] • • Clinical Review: Third-Line Therapy • for Patients with Type 2 Diabetes • Inadequately Controlled with • Metformin and a Sulfonylurea	• Fragestellung What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in children and adults with type 2 diabetes mellitus treated with a combination of metformin and sulfonylureas who require additional or alternative glucose-lowering therapy due to inadequate glycemic control on existing therapy or intolerable adverse effects/contraindications to metformin and/or sulfonylureas?
	• Methodik Population: Patienten, die unzureichend eingestellt sind oder eine Unverträglichkeit gegen Metformin/ Sulfonylharnstoff aufweisen Intervention/ Komparator: 3rd line therapy Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämien, Gewicht, BMI, Zufriedenheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, langfristige Komplikationen des Diabetes Mellitus, Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen Suchzeitraum: 1980-2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 33 (reported in 36 full-text articles). (n=k.A.)
	• Ergebnisdarstellung We identified evidence for the following drug classes: • alpha-glucosidase inhibitors (four RCTs), • meglitinides (one RCT), • TZDs (nine RCTs), • DPP-4 inhibitors (one RCT), • 41 GLP-1 analogues (six RCTs), • basal insulin (18 RCTs), bolus insulin (one RCT), and biphasic insulin (12 RCTs). The evidence within these eight drug classes was further stratified based upon the following three scenarios: • addition of a third-line agent while continuing metformin and sulfonylurea

	• treatment with a third-line agent upon discontinuation of metformin or sulfonylurea (but not both) • treatment with a third-line agent upon discontinuation of both metformin and sulfonylurea (e.g., insulin monotherapy). The first scenario was the most common amongst the included RCTs, with RCTs reporting comparisons of interventions added onto existing metformin and sulfonylurea therapy. **Long-term complications of diabetes:** There were no adequately powered RCTs evaluating the comparative efficacy of any class of thirdline antidiabetes drug for reducing clinically important long-term complications of diabetes. Longerterm studies with larger sample sizes are required to determine if any of the agents have an advantage over another in limiting diabetes-related complications. **Hemoglobin A1C:** • Compared with metformin and a sulfonylurea alone, basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, or bolus insulin combined with metformin and a sulfonylurea produced statistically significant reductions in A1C (range: -0.9% to -1.2%), but meglitinides and alphaglucosidase inhibitors did not. Biphasic insulin was also effective in reducing A1C (-1.9%) when given in combination with metformin alone (i.e., patients ceased taking sulfonylureas). • There were no statistically significant differences in A1C reductions between basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, and bolus insulin. • The amount and quality of evidence was insufficient to draw conclusions regarding the relative efficacy of the add-on, partial-switch, and switch regimens in the initiation of insulin. **Body weight:** When added to metformin and sulfonylurea therapy, treatment with basal insulin, biphasic insulin, bolus insulin, and TZDs was associated with statistically significantly greater increases in body weight than treatment with metformin and sulfonylurea alone. DPP-4 inhibitors, and alpha-glucosidase inhibitors were not associated with significant weight gain, and GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss. **Hypoglycemia:** • TZDs, GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors, and basal insulin were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea. • The various insulin-containing strategies were typically associated with a greater risk of overall hypoglycemia relative to other active comparators. • Biphasic and bolus insulins were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than basal insulin. • Events of severe and nocturnal hypoglycemia were relatively rare for all drug classes, limiting the ability to make meaningful comparisons between drug classes.

Clar, 2012 [7] Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes	Fragestellung To assess the clinical effectiveness and safety of the SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes.
	Methodik Population: Erwachsene mit DM2 (bisher unzureichend eingestellt) Intervention: Any use of SGLT2 inhibitors (dapagliflozin and canagliflozin) in dual or triple therapy, in addition to other interventions including, but not restricted to: metformin, sulphonylureas, insulin and gliptins, Komparator: placebo or another active antidiabetic medication in combination with the same antidiabetic co-medication as in the SGLT2 inhibitor group Endpunkt: HbA1C, Chnage in weight, BMI, change in QoL Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juli 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=3849) 7 trials (n= 3398) Dapagliflozin, 6 vs Placebo and 1 vs Glipizide 1 trial Canagliflozin (n= 451)
	Ergebnisdarstellung HbA1C Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapagliflozin at a dose of 10 mg/day significantly reduced HbA1c by (WMD) −0.54% (95% CI −0.67% to −0.40%, p<0.00001) after 12–26 weeks of treatment compared to placebo. There was significant heterogeneity. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) There was no difference in HbA1c reduction between dapagliflozin and glipizide, both reducing HbA1c by −0.52% (95% CI −0.60% to −0.44%). Background antidiabetic therapy: metformin (≥1500 mg/day) Weight Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapaglifozin was associated with a significant reduction in weight. Compared to placebo, weight was reduced by −1.81 kg (WMD, 95% CI −2.04 to −1.57, p<0.00001, no significant heterogeneity) after up to 26 weeks of treatment. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) Weight decreased by −3.22 kg (95% CI −3.56 to −2.87) in the dapagliflozin arm after 52 weeks of treatment and increased by +1.44 kg (95% CI +1.09 to +1.78) in the glipizide arm (p<0.0001 between groups).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren

	There are no long-term data on SGLT2 side effects, both in terms of rare complications yet to be identified, but also on the long-term effects of significant glycosuria on the urinary tract. The SGLT2 inhibitors are effective in lowering raised blood glucose, and as far as can be assessed from short term results, appear safe.
	Hinweise durch FB Med In D zugelaasen: Dapagliflozin
Du, 2013 [9] Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	Fragestellung The present meta-analysis aimed to compare the therapeutic efficacy of sitagliptin and metformin in the treatment of T2DM.
	Methodik Population: Pat mit DM typ 2 (regardless of gender, age, course of disease, body shape, and race) Intervention/Komparator: Sitagliptin vs Metformin Endpunkt: HbA1c, Fasting blood glucose, BMI, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR); and homeostasis model assessment-b (HOMA-b) Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis April 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1881)
	Ergebnisdarstellung HbA1c (7 trials n=1881) no significant difference in the influence of the two drugs on the HbA1c of the T2DM patients (P=0.148, SMD=0.13, 95% CI¼-0.05, 0.30). Heterogeneity was noted among studies. Fasting plasma glucose (7 trials n=1881) There was a significant difference in the influence on fasting plasma glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.000, SMD=0.23, 95% CI=0.14, 0.32). Postprandial plasma glucose level (4 trials n=575) Significant difference in the influence on the postprandial blood glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.011, SMD=0.21, 95% CI=0.05, 0.38). BMI (3 trials n= 243) No significant difference existed in theinfluence on BMI between metformin and sitagliptin (P=0.063, SMD=0.26, 95% CI=- 0.01, 0.54). HOMA-IR (3 trials n=1403) HOMA-IR (HOMA-IR = fasting blood glucose [mmol/L] x fasting blood insulin [mIU/L]/22.5) is used to evaluate insulin sensitivity. A significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA-IR (P=0.003, SMD=0.16, 95% CI=0.06, 0.27). Thus, sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity. HOMA-β (4 trials n=1442)

	HOMA- β (HOMA- β =20 x fasting blood insulin [mIU/L]/[fasting blood glucose {mmol/L}-3.5] %) was used to evaluate the function of islet β cells. No significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA- β (P=0.285, SMD=-0.05, 95% CI=-0.15, 0.04)
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Our findings reveal that both drugs have comparable abilities in reducing HbA1c, decreasing body weight, and improving the function of b cells, but sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.
Wu, 2013 [63] Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	Fragestellung This meta-analysis was performed to provide an update on the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator: a) DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy b) DPP-4 inhibitor monotherapy vs metformin monotherapy Endpunkt: HbA1C, FPG Weight, adverse cardiovascular events Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Dez. 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=7778)
	Ergebnisdarstellung <u>DPP-4 inhibitor as monotherapy vs metformin</u> HbA1C: lower reduction in HbA1c level [MD=0.28, 95% CI (0.17, 0.40), p<0.00001)] FPG: lower reduction in FPG level [MD=0.81, 95% CI (0.60, 1.02), p<0.00001] Weight: lower weight loss [MD=1.51, 95% CI (0.89, 2.13), <0.00001] adverse CV events: lower risk of adverse CV events (include death from CV causes, non-fatal myocardial infarction or acute coronary syndrome, stroke, heart failure and arrhythmias) [RR=0.36, 95% CI (0.15, 0.85)] Hypoglycaemia: lower risk of hypoglycaemia [RR=0.44, 95% CI (0.27, 0.72), p=0.001] and lower risk of gastrointestinal AEs [RR=0.63, 95% CI (0.55,0.70), p<0.00001] <u>DPP-4 inhibitors plus metformin vs. metformin monotherapy</u> HbA1c: higher reduction in HbA1c level [MD=−0.49, 95% CI (−0.57, −

	0.40), p<0.00001] FPG: higher reduction in FPG level [MD=−0.80, 95% CI (−0.87, −0.74), p<0.00001] Weight: lower weight loss [MD=0.44, 95% CI (0.22, 0.67), p=0.0001]
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • This meta-analysis compared DPP-4 inhibitors monotherapy with metformin monotherapy in T2DM, and the results showed that metformin monotherapy produced slightly, but significantly greater reduction in HbA1c, FPG and body weight than DPP-4 inhibitors monotherapy. However, DPP- 4 inhibitors monotherapy showed lower risk of adverse CV events, hypoglycaemia and gastrointestinal AEs compared with metformin monotherapy.
Zhuang, 2013 [64] A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung This study estimated the effect and security of the two basal long-acting insulin analogs for T2DMby using meta-analysis.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator: insulin glargine and insulin detemir Endpunkt: HbA1C, FBG Studiendauer: >24 Wochen Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1.668)
	Ergebnisdarstellung Variety of HbA1c (3 trials) OR and 95%CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowing diabetic glycated hemoglobin were 0.03 and [-0.08, 0.15], separately. Difference was not statistically significant (p = 0.57). Variety of Fasting Plasma Glucose (FPG) (3 trials) The results combined for meta-analysis demonstrated OR and 95% CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowing diabetic fasting plasma glucose were 0.18 and [–-0.10,0.47], separately. There was no significantly statistical difference (p = 0.21).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Both insulin glargine and insulin detemir can effectively control T2DM patient's blood glucose. Their effectiveness and security are similar.

Leitlinien

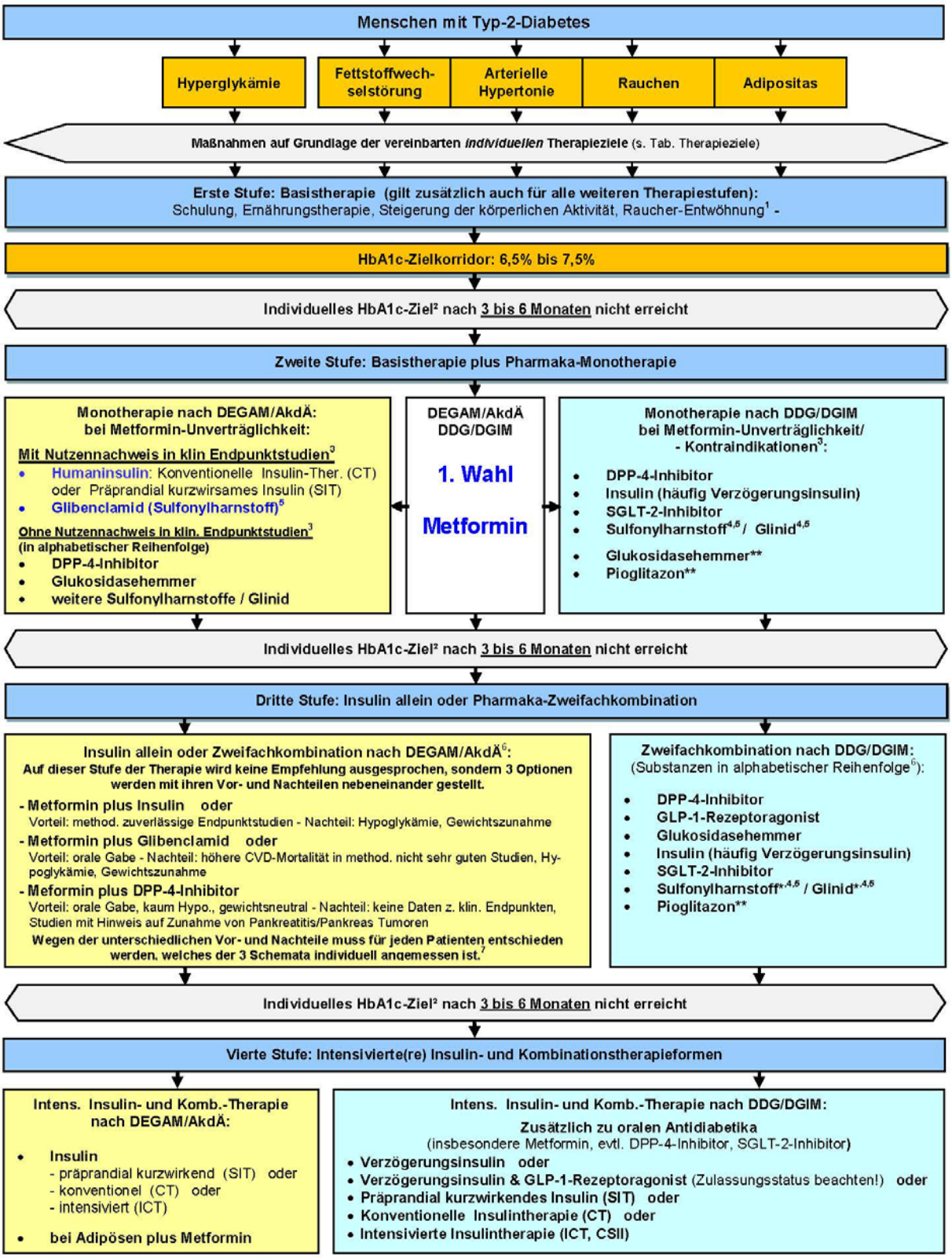
Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes [56] Langfassung Version 2 (Stand Sept. 2013)	Herausgeber der NVL „THERAPIE DES TYP-2-DIABETES“: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft , Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) , Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) , Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG) , Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD) Diese Leitlinie ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.
	Methodik (Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014) Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Leitlinien, Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT Suchzeitraum: inkl. 2012 Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/).“

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	⇑⇑
		„soll nicht“	⇓⇓
B	Empfehlung	„sollte“	⇑
		„sollte nicht“	⇓
0	Offen	„kann“	⇔

Empfehlungen - **Pharmakotherapie**

Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) bzw. von DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) gefolgt werden.

⇑ (starker Konsens)



(Hinweis: Weitere Details bzw. Ausführungen zum Algorithmus finden sich in der LL)

Fortsetzung NVL	Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der

	Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert. ---------- Orale Antidiabetika **<u>Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte</u>** • Metformin Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM). • Sulfonylharnstoffe (SH) Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden…. Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen. **<u>Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u>** • Alpha-Glukosidasehemmer Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukosesenkende Wirkung. • DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine) Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismusses kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. • SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine) Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Glinide Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer.

Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.

- Glitazone (Thiazolidindione)

In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

Insulintherapie: Indikation und Schemata

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechseldekompensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	⇔
Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	⇑

Insulintherapieschemata

Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl:

• BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;

• CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

• SIT: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

• ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

• BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten.

	Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen. Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.
AkdÄ, 2009 [3] Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes Mellitus	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Methodik: Angaben finden sich im kurzgefassten „Leitlinien-Report zur Methodik“ Grundlage der Leitlinie: k.A. Suchzeitraum: k.A. LoE: k.A. GoR

Kategorien zur Evidenz	
↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.
↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.
↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.
↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten:

Bei ausreichender HbA1c-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie bevorzugt werden. Bei der Insulintherapie gibt es keine Daten, die die

	Überlegenheit einer bestimmten Insulintherapieform belegen. Sie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden. Metformin ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit die Pharmakotherapie der ersten Wahl. Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechselparameter Nüchternblutzucker und HbAC bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt. (↑↑) Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen. Sulfonylharnstoffe (SH): Die dosisabhängige Senkung der Blutglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. (↑↑) Die Wirksamkeit einer SH-Therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte nachgewiesen werden. (↑) Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden. Glinide senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie den HbA1c-Wert. Die HbA1c- Senkung von Repaglinid entspricht derjenigen durch Glibenclamid,Gliclazid und Glibornurid. (↑↑) Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeituntersuchungen liegen derzeit nicht vor. (↔) Glitazone (*Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet)* Gliptine **(**Dipeptidyl- Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren) In 12- bis 24-wöchigen plazebokontrollierten Studien führten Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer signifikanten Reduktion von Nüchternblutzucker und HbA1c. (↑↑) Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/ Mortalität liegen für Gliptine nicht vor. (↔) Alpha-Glukosidase-Hemmer: Die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukose-

	nüchternwert und das HbA1c reduziert. (↑↑) Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie z. B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern für Alpha-Glukosidase-Hemmer nicht belegt. (↔)
SIGN, 2010 [59] Management of diabetes - A national clinical guideline	SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network Fragestellung This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes. Methodik Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)

LEVELS OF EVIDENCE	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GRADES OF RECOMMENDATION

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1^{++}, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1^{+}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2^{++}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies 1^{++}or 1^{+}
C	A body of evidence including studies rated as 2^{+}, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{++}
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2^{+}

Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes

Metformin:

- Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A)

Sulfonylharnstoffe:

- Sulfonylharnstoffe sollten bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A).

(Thiazolidinedione: *Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))*

DPP-4 Inhibitoren:

- DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A)

Alpha-glukosidase Inhibitoren:

- Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B).

Meglitinide: *Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.*

Glucagon Like Peptide (GLP)-1:

- Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) die bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden normalerweise als Drittlinientherapie gegeben, bei Patienten bei denen eine Zweifachkom-

	binationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A). • Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). <u>Insulin:</u> • Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A). • Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A). • Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).
NICE Guideline: National clinical guideline for management in primary and secondary care (CG66), 2009 [54] & Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes, 2010 (CG87) [55]	(Guideline 87 aktualisiert teilweise Guideline 66) Suchzeitraum bis 2009 (Zulassungrelevante Informationen wie „withdrawal of market authorisation“ wurden auch nach 2009 ergänzt; Detaillierte Angaben zur Methodik und Suchstrategie finden sich in Online-Appendices)
	Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung: • <u>Metformin</u>: Metformin als Erstlinien Option bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2. Sollte keine ausreichende Blutzuckersenkung erfolgen soll Metformin weiter mit einem anderen Antidiabetikum gegeben werden. Hier werden als Zweitlinien-Option Sulfonylharnstoffe genannt. • <u>Sulfonylharnstoffe</u>: Sulfonylharnstoffe als Erstlinientherapie bei Patienten, die nicht übergewichtig sind oder bei denen eine Metformin Unverträglichkeit/Kontraindikation oder ein schnelles Ansprechen aufgrund hypoglykämischer Symptome vorliegt. Sulfonylharnstoffe sollen als Zeitlinien Option gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit Metformin erzielt werden konnte. Sollte unter der Sulfonylharnstoffbehandlung keine ausreichende Blutzuckersenkung erzielt werden, soll ein zusätzliches Antidiabetikum gegeben werden. • <u>Acarbose</u>: Sollte gegeben werden, wenn Patienten nicht in der Lage sind andere glukosesenkenden Mittel einzunehmen. • <u>DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin):</u> Sollten als Zweit-

	linientherapie zu einer Metformin/Sulfonylharnstoff Erstlinientherapie gegeben werden, wenn der Patient ein signifikantes Risiko auf Hypoglykämien oder dessen Konsequenzen aufweist, oder eine Sulfonylharnstoff/ Metformin Kontraindikation/ Unverträglichkeit vorliegt. Sitagliptin* sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde und eine Insulintherapie keine Option darstellt. • *Thiazolidinedione: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.* • GLP-1 (Exenatid): Sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt. • Insulintherapie: Bei Start einer Insulintherapie soll mit Metformin (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder Sulfonylharnstoffen (beenden bei Auftreten von Hypoglykämien) weiterbehandelt werden. *Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin
American Diabetes Association, 2014 [1] Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014	Fragestellung These standards of care are intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care. Methodik (Hinweise zur Methodik finden sich in einem gesonderten Dokument online) Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche Suchzeitraum bis 2013 (Update einer älteren Version) GoR: ohne Gewichtung LoE

ADA evidence grading system for clinical practice recommendations	
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine

	at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience

Pharmacological Therapy for Hyperglycemia in Type 2 Diabetes

Recommendations

- Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacological agent for type 2 diabetes. (A)
- In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E)
- If noninsulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, or insulin. (A)
- A patient-centered approach should be used to guide choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, effects on weight, comorbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. (E)
- Due to the progressive nature of type 2 diabetes, insulin therapy is eventually indicated for many patients with type 2 diabetes. (B)

	The position statement reaffirms metformin as the preferred initial agent, barring contraindication or intolerance, either in addition to lifestyle counseling and support for weight loss and exercise, or when lifestyle efforts alone have not achieved or maintained glycemic goals. Metformin has a long-standing evidence base for efficacy and safety, is inexpensive, and may reduce risk of cardiovascular events. When metformin fails to achieve or maintain glycemic goals, another agent should be added. Although there are numerous trials comparing dual therapy to metformin alone, few directly compare drugs as add-on therapy. Many patients with type 2 diabetes eventually require and benefit from insulin therapy. The progressive nature of type 2 diabetes and its therapies should be regularly and objectively explained to patients.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 12.01.2014

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
2	diabetes mellitus type 2:ti,ab,kw or type 2 diabet*:ti,ab,kw or diabetes mellitus type II:ti,ab,kw or type II diabet*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	diabet*:ti,ab,kw and mellitus*:ti,ab,kw and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
6	metformin: ti,ab,kw
7	#5 or #6
8	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
9	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or (Dipeptidyl-Peptidase 4 or Dipeptidyl Peptidase 4 or Dipeptidyl-Peptidase IV or Dipeptidyl Peptidase IV):ti,ab,kw
10	(gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw
11	#8 or #9 or #10
12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
13	sulfonylurea:ti,ab,kw
14	#12 or #13
15	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees
16	insulin*:ti,ab,kw or hyperglycemia:ti,ab,kw or hyperglycemic:ti,ab,kw
17	#15 or #16
18	sglt*2:ti,ab,kw or “sglt2”:ti,ab,kw or (“sodium glucose cotransporter2” :ti,ab,kw) or “sodium glucose co*transporter*2”:ti,ab,kw
19	#7 or #11 or #14 or #17 or #18
20	#4 and #19
21	#4 and #19 from 2009 to 2014

SR, HTAs in PubMed am 12.01.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND ((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	(“sglt*2”[Title/Abstract]) OR “sglt2”[Title/Abstract]

13	(“sodium glucose cotransporter2”[Title/Abstract]) OR “sodium glucose co*transporter*2”[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	(((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
18	(#17) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
19	(#17) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
20	(#18) OR #19
21	(#20) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/12"[PDAT])

Leitlinien in PM am 07.01.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND ((((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	(“sglt*2”[Title/Abstract]) OR “sglt2”[Title/Abstract]
13	(“sodium glucose cotransporter2”[Title/Abstract]) OR “sodium glucose co*transporter*2”[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	(((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
24	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])

25	(#24) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/12"[PDAT])

Literatur:

1. **American Diabetes Association**. Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl 1): 14-80.

2. **Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ**. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clin Ther 2012; 34 (6): 1247-58.

3. **Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft**. Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft 2009; Arzneiverordnung in der Praxis (Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)): http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB, Zugriff am 25.04.2013.

4. **Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Nicholson WK, Block L, Odelola O, Dalal DS, Ogbeche GE, Chandrasekhar A, Hutfless S, Bass EB, Segal JB**. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Rockville,MD (US): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; Comparative Effectiveness Review Number 27.

5. **Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C**. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med 2012; 9 (4): e1001-204.

6. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010; (1): http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Clinical_Report_Final_e.pdf, Zugriff am 18.04.2013.

7. **Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N**. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open 2012; 2 (5):

8. **Deacon CF, Mannucci E, Ahren B**. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012;

9. **Du Q, Wu B, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Liang YY**. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2013; 29 (11): 1487-94.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse

Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008

13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008

14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010

15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss,2010

16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2005;

17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;

18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/, Zugriff am 14.01.2014.

19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2012; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf. Zugriff am 12.04.2013.

20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin (Absatz 5b, erneute Nutzenbewertung). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1713/, Zugriff am 20.01.2014.

21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827/, Zugriff am 20.01.2014.

22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822/, Zugriff am 20.01.2014.

23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin/Metformin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1826/, Zugriff am 20.01.2014.

24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/beschluesse, Zugriff am 20.01.2014.

25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-Sitagliptin/Metformin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823/, Zugriff am 20.01.2014.

26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1824/, Zugriff am 20.01.2014.

27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Saxagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825/, Zugriff am 20.01.2014.

28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin. Berlin (Ger): 2013;

29. **Goossen K, Graber S**. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012;

30. **Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T**. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012; 344 e1771.

31. **Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T**. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (4):

32. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1. Köln (Ger): Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, Zugriff am 12.05.2011.

33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007

34. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht Auftrag A05-05C. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009

35. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008 https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 11.05.2011.

36. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2005

37. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A11-19 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011; (IQWiG-Berichte – Nr. 111): https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF, Zugriff am 15.01.2014.

38. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report (A05-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011; https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf, Zugriff am 11.04.2013.

39. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (Dossierbewertung A12-11). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_11_

linagliptin_erneute_nutzenbewertung_gemass_35a_absatz_5b_sgb_v_dossierbewertung.2694.html, Zugriff am 14.01.2014.

40. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin) [A13-18]. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_18_addendum_zum_auftrag_a12_18_dapagliflozin.3660.html, Zugriff am 14.01.2014.

41. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A13-16 Vildagliptin (A13-30). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 188): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_30_addendum_zum_auftrag_a13_16_vildagliptin.3743.html, Zugriff am 14.01.2014.

42. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A13-17 Vildagliptin/Metformin (A13-31). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 189): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_31_addendum_zum_auftrag_a13_17_vildagliptin/metformin.3744.html, Zugriff am 14.01.2014.

43. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Dapaglilozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-18). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html, Zugriff am 14.01.2014.

44. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-01 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 174): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_01_saxagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3644.html, Zugriff am 14.01.2014.

45. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 152): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_16_saxagliptin/metformin_wirkstoffkombination_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3049.html, Zugriff am 14.01.2014.

46. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-12 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 167): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_12_saxagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3651.html, Zugriff am 14.01.2014.

47. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-02 Dossierbewertung). Köln

(Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 175): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_02_sitagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3649.html, Zugriff am 14.01.2014.

48. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Sitagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-03 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 176): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_03_sitagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3650.html, Zugriff am 14.01.2014.

49. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 178): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_16_vildagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3638.html, Zugriff am 14.01.2014.

50. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-17 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 179): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_17_vildagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3639.html, Zugriff am 14.01.2014.

51. **Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A**. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344 e1369.

52. **Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E**. Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20 (4): 224-35.

53. **Monami M, Nardini C, Mannucci E**. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013;

54. **National Collaborating Centre for Chronic Conditions**. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. (This guideline partially updates NICE clinic al guideline 66 and replaces it.). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009; -(Clinical guideline; no. 87).

55. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**. Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes (CG66 in NICE clinical guideline 87). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010 2010;

56. **Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)**. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Langfassung, Version 2.0

(NVL-001g). Berlin (Ger): Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013; http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf&lnkname=nvl_dm2_therapie_lang, Zugriff am 14.01.2014.

57. **Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI**. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303 (14): 1410-8.

58. **Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C**. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (3):

59. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**. Management of diabetes. A national clinical guideline; No. 116. Edinburgh (UK): SIGN 2010; http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf, Zugriff am 15.02.2013.

60. **Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A**. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (CD006423):

61. **Swinnen SG, Simon Airin CR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH**. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (CD006383):

62. **van Avendonk MJ, Rutten GE**. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? Diabetes Obesity and Metabolism 2009; 11 (5): 415-32.

63. **Wu D, Li L, Liu C**. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (1): 30-7.

64. **Zhuang YG, Peng H, Huang F**. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17 (19): 2566-70.

3. Addendum des IQWiG

Addendum vom 04.08.2014

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 232

Addendum zum Auftrag A14-12 (Canagliflozin)

Addendum

Auftrag: A14-24
Version: 1.0
Stand: 04.08.2014

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Addendum zum Auftrag A14-12 (Canagliflozin)

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
22.07.2014

Interne Auftragsnummer:
A14-24

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Beate Wieseler
- Lars Beckmann
- Regine Potthast

Schlagwörter: Canagliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **iv**
Abbildungsverzeichnis ..... **v**
Abkürzungsverzeichnis ..... **vi**
1 Hintergrund **1**
2 Bewertung der Studie DIA3009: Canagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin **2**
2.1 Studiencharakteristika **2**
2.2 Ergebnisse **5**
3 Literatur **15**
Anhang A – Ergänzende Auswertungen **16**

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimepirid + Metformin (Studie DIA3009, Zielpopulation,[a] ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung[b]) 3

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimepirid + Metformin (Studie DIA3009, Gesamtpopulation)..... 4

Tabelle 3: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimepirid + Metformin (Studie DIA3009, Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung, falls keine Auswertung für diese Population verfügbar werden einer Auswertung der Zielpopulation gezeigt, in der Patienten bei Erreichen der 8 mg Glimepirid zensiert wurden; Daten zu Woche 104) 13

Tabelle 4: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimepirid + Metformin (Studie DIA3009, Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung): Genitalmykosen, Subgruppen nach Geschlecht 17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Veränderung des HBA1c-Wertes im Verlauf der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung, MMRM (keine Angaben zum Anteil fehlender Werte verfügbar)) 6

Abbildung 2: Anteil der Patienten mit einem HbA1c <6,5 % im Verlauf des ersten Jahres der Studie DIA3009 (Gesamtpopulation, LOCF [3]) 7

Abbildung 3: Zeit bis zur ersten Hypoglykämie (symptomatisch und dokumentiert (<70 mg/dl)) in der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung) 8

Abbildung 4: Mittlere Anzahl symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämien in den 3 Behandlungsgruppen im Verlauf der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung) 9

Abbildung 5: Mittlere Anzahl symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämien unter verschiedenen Dosierungen von Glimepirid im Verlauf der Studie DIA3009 (Zielpopulation, die Daten von Patienten mit einer Glimepirid-Dosis > 6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert); Level 1: 1 mg, Level 2: 2 mg, Level 3: 4 mg, Level 4: 6 mg Glimepirid 10

Abbildung 6: Interaktionstest für Geschlecht für den Endpunkt Genitalmykosen, Canagliflozin 100 mg/Tag + Metformin vs. Glimepirid + Metformin in der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung). RR mit Korrektur von 0,5 in jeder Zelle. 16

Abbildung 7: Interaktionstest für Geschlecht für den Endpunkt Genitalmykosen, Canagliflozin 300 mg/Tag + Metformin vs. Glimepirid + Metformin in der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung). RR mit Korrektur von 0,5 in jeder Zelle. 16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CrCl	creatinine clearance (Kreatininclearance)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
MMRM	Mixed Models Repeated Measures
MW	Mittelwert
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
vs.	versus

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.07.2014 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-12 (Nutzenbewertung von Canagliflozin [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Canagliflozin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 07.07.2014 sowie in der mündlichen Anhörung am 22.07.2014 ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2]. Dabei handelt es sich um Daten zur Studie DIA3009 (Vergleich Canagliflozin (100 mg und 300 mg) vs. Glimepirid jeweils in Kombination mit Metformin).

Der G-BA hat das IQWiG mit einer Gegenüberstellung der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte von Canagliflozin mit Metformin versus Glimepirid mit Metformin aus der Studie DIA3009 (Anwendungsgebiet B, in Kombination mit Metformin) unter Berücksichtigung der nachgereichten Unterlagen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der Studie DIA3009: Canagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Das vorliegende Addendum ergänzt die Dossierbewertung zu Canagliflozin um zusätzliche Informationen zur Blutzuckersenkung und zum Verlauf von Hypoglykämien in der Studie DIA3009, die im Wesentlichen auf die Stellungnahme des pU zurückgehen. Darüber hinaus werden Ergebnisse der Behandlungsgruppen zu patientenrelevanten Endpunkten gegenübergestellt. Für diese Gegenüberstellung wird, wo möglich, auf eine mit der Stellungnahme zur Dossierbewertung eingereichte Auswertung zurückgegriffen [2]. Diese Auswertung umfasst die gemäß dem deutschen Zulassungsstatus vom pU definierte Zielpopulation unter Ausschluss von Patienten aus Ländern, in denen Glimepirid in einer Dosierung von 8 mg pro Tag zugelassen ist. Da die Randomisierung der Patienten in der Studie DIA3009 nach Ländern stratifiziert vorgenommen wurde, bleibt die Randomisierung durch diesen Ausschluss erhalten. Diese Analyse ist damit bezüglich des Ausschlusses von Patienten mit 8 mg Glimepirid potenziell weniger verzerrt als die im Dossier vorgelegte Analyse, in der Patienten mit Erreichen der in Deutschland nicht zugelassenen 8 mg Dosierung zensiert wurden.

2.1 Studiencharakteristika

Studiendesign

Eine ausführliche Beschreibung des Designs der Studie DIA3009 einschließlich der eingesetzten Interventionen (Canagliflozin 100 und 300 mg in fester Dosierung und Glimepirid in variabler Dosierung mit Titration auf einen Zielwert jeweils in Kombination mit Metformin) liegt in Abschnitt 2.4.1 der Dossierbewertung zu Canagliflozin vor [1].

Studienpopulation

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Zielpopulation aus der Studie DIA3009, also der Population, in der wesentliche Kriterien des deutschen Zulassungsstatus erfüllt waren. Als Zielpopulation definiert der pU diejenigen Patienten, die keine Schleifendiuretika erhielten, am Tag der Randomisierung eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $\geq$ 60 ml/min/1,73 m^2 oder eine Kreatininclearance (CrCl) $\geq$ 60 ml/min aufwiesen, bis zur Visite am Tag der Randomisierung eine maximale Metformindosis von 3000 mg einnahmen sowie kein Metformin in retardierter Formulierung (in Deutschland nicht zugelassen) erhielten. Über diese Einschränkung hinaus hat der pU im Stellungnahmeverfahren eine Analyse vorgelegt, in der Patienten aus Ländern, in denen 8 mg Glimepirid zugelassen ist, nicht berücksichtigt wurden. Diese Analyse wird für die Darstellung der Ergebnisse der Endpunkte soweit möglich herangezogen. Informationen, die der pU in dieser Analyse nicht vorlegt, werden aus anderen Auswertungspopulationen herangezogen: zum einen aus der Gesamtpopulation der Studie und zum anderen aus einer Auswertung der Zielpopulation, in der Patienten bei einer Dosierung > 6 mg Glimepirid zensiert wurden (jeweils angegeben).

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Gesamtpopulation der Studie DIA3009.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimepirid + Metformin (Studie DIA3009, Zielpopulation,[a] ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung[b])

Gruppe	**Therapieregime Canagliflozin 100 mg +Metformin**	**Therapieregime Canagliflozin 300 mg +Metformin**	**Therapieregime Glimepirid +Metformin**
N[a]	140	129	148
Alter [Jahre]: MW (SD)	56,5 (8,8)	56,3 (8,9)	56,1 (8,6)
Geschlecht w / m [%]	47 / 53	56 / 44	41 / 59
Erkrankungsdauer [Jahre]: MW (SD)	4,4 (3,9)	5,8 (5,7)	5,6 (4,1)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: MW (SD)	7,6 (0,8)	7,7 (0,7)	7,7 (0,8)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: Kategorien [n (%)]			
▫ < 7,0 %	k. A.	k. A.	k. A.
▫ ≥ 7,0 % bis < 8,0 %	k. A.	k. A.	k. A.
▫ ≥ 8,0 % bis < 9,0 %	k. A.	k. A.	k. A.
▫ ≥ 9,0 % bis ≤ 10 %	k. A.	k. A.	k. A.
▫ >10 %	k. A.	k. A.	k. A.
BMI [kg/m²]: MW (SD)	31,3 (4,6)	31,1 (4,8)	31,4 (5,4)
Gewicht [kg]: MW (SD)	87,4 (17,1)	86,4 (17,7)	88,3 (17,3)

a: Als Zielpopulation definiert der pU diejenigen Patienten, die keine Schleifendiuretika erhielten, am Tag der Randomisierung eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder eine Kreatininclearance (CrCl) ≥ 60 ml/min aufwiesen, bis zur Visite am Tag der Randomisierung eine maximale Metformindosis von 3000 mg einnahmen sowie kein Metformin in retardierter Formulierung (in Deutschland nicht zugelassen) erhielten; darüber hinaus wurden Patienten aus Ländern, in denen 8 mg Glimepirid zugelassen ist, aus dieser Population ausgeschlossen
b: die Population umfasste Patienten aus folgenden Ländern: Bulgarien, Deutschland, Dänemark, Finnland, Indien, Norwegen, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Ukraine

k. A.: keine Angabe, MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimepirid + Metformin (Studie DIA3009, Gesamtpopulation)

Gruppe	Therapieregime Canagliflozin 100 mg +Metformin	Therapieregime Canagliflozin 300 mg +Metformin	Therapieregime Glimepirid +Metformin
N[a]	478	474	473
Alter [Jahre]: MW (SD)	56,2 (9,4)	55,6 (9,2)	56,1 (9,0)
Geschlecht w / m [%]	48 / 52	50 / 50	45 / 55
Erkrankungsdauer [Jahre]: MW (SD)	6,5 (5,5)	6,8 (5,5)	6,5 (5,0)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: MW (SD)	7,8 (0,8)	7,8 (0,8)	7,8 (0,8)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: Kategorien [n (%)][b]			
▫ < 7,0 %	59 (12,2)	71 (14,6)	65 (13,5)
▫ ≥ 7,0 % bis < 8,0 %	235 (48,7)	223 (46,0)	225 (46,7)
▫ ≥ 8,0 % bis < 9,0 %	147 (30,4)	147 (30,3)	147 (30,5)
▫ ≥ 9,0 % bis ≤ 10 %	40 (8,3)	43 (8,9)	42 (8,7)
▫ >10 %	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,6)
BMI [kg/m²]: MW (SD)	31,0 (5,3)	31,2 (5,4)	31,0 (5,6)
Gewicht [kg]: MW (SD)	86,9 (20,0)	86,7 (19,4)	86,7 (19,9)

a: Patienten die mindestens eine Medikationsdosis genommen haben und für die ≥ 1 Erhebung nach Studienbeginn für HbA_1c vorlag.
b: Angaben für alle randomisierten Patienten die mindestens eine Medikationsdosis genommen haben (mITT): Canagliflozin 100 mg + Metformin: 483, Canagliflozin 300 mg + Metformin: 485, Glimepirid + Metformin: 482 [3].
k. A.: keine Angabe, mITT: modifizierte Intention-to-treat; MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus

Weder für die Zielpopulation noch für die Gesamtpopulation ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen maßgebliche Unterschiede bezüglich Alter, Dauer der Erkrankung oder HbA1c-Wert zu Studienbeginn. Die Patienten in der Zielpopulation waren im Mittel ca. 56 Jahre alt. Der Anteil der Frauen lag bei ca. 50 % in den Canagliflozin + Metformin-Gruppen und bei ca. 40 % in der Glimepirid + Metformin-Gruppe. Die Erkrankungsdauer betrug 4 bis 6 Jahre.

Der HbA1c-Wert (Langzeitmarker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel) lag in der Zielpopulation zu Studienbeginn im Mittel bei etwa 7,7 %. In der Gesamtpopulation (entsprechende Daten für die Zielpopulation stehen nicht zur Verfügung) lag bei 12 % bis 15 % der Patienten der HbA1c-Wert unter < 7,0%. Bei diesen Patienten kann daher nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte. Insbesondere bei diesen Patienten war

die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden.

Zusammenfassung

In der Studie DIA3009 gibt es zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Vorgabe von Blutzuckerzielwerten und den dadurch induzierten Therapiestrategien relevante Unterschiede. Während in den Canagliflozin + Metformin-Armen der Studie keine Blutzuckerzielwerte angestrebt wurden (die „Titration" auf Zielwerte erfolgte ohne Dosisänderung lediglich zum Zweck der Verblindung) und eine fixe Dosierung eingesetzt wurde, erfolgte im Glimepirid + Metformin-Arm eine algorithmisch vorgegebene Titration, die an normnahen Zielwerten orientiert war. Die in der Stellungnahme zur Dossierbewertung vorgelegte zusätzliche Analyse für die Zielpopulation, aber ohne Patienten aus Ländern, in denen eine Dosierung von 8 mg pro Tag Glimepirid zugelassen war, löst das wesentliche Problem der Studie nicht: bei der Betrachtung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten bleibt weiterhin unklar, ob die beobachteten Effekte auf die eingesetzten Wirkstoffe oder auf die Therapiestrategie zurückzuführen sind.

Die Ergebnisse der Studie DIA3009 zum HbA1c und zu Hypoglykämien verdeutlichen die oben beschriebene Problematik, wie im nachfolgenden Abschnitt dargestellt wird.

2.2 Ergebnisse

Blutzuckersenkung: HbA1c

Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn während der 104-wöchigen Behandlungsphase der Studie DIA3009 in der Zielpopulation.

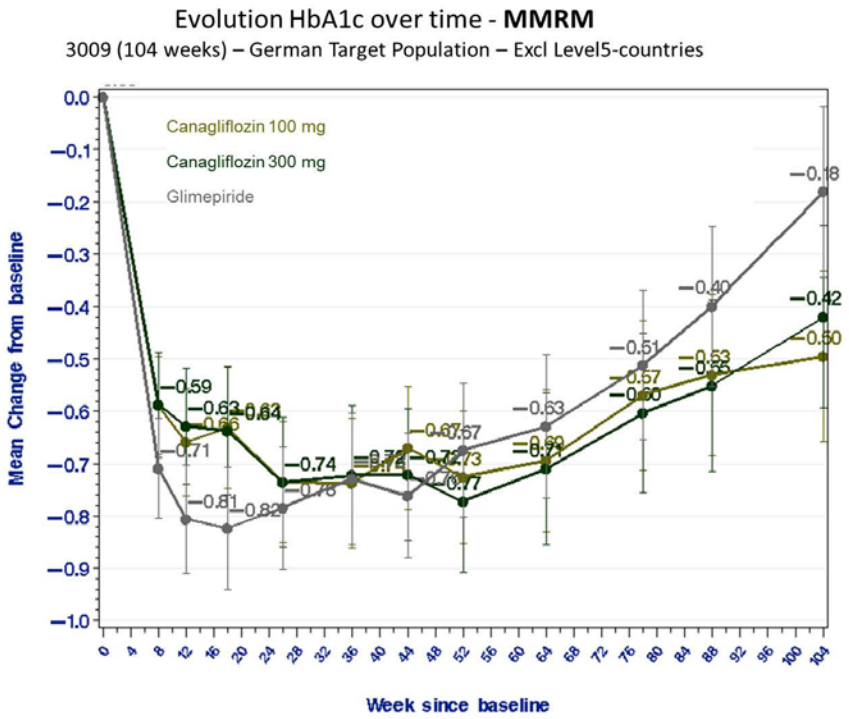


Abbildung 1: Veränderung des HBA1c-Wertes im Verlauf der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung, MMRM (keine Angaben zum Anteil fehlender Werte verfügbar))

Der zeitliche Verlauf der HbA1c-Wert-Veränderung zeigt unter der zielwertgerichteten Therapie mit Glimepirid + Metformin während der ersten Wochen der Studie ein schnelles Absinken des HbA1c-Wertes, die maximale Änderung des HbA1c wird nach 18 Wochen erreicht. Auch in den Canagliflozin + Metformin-Gruppen ist eine Senkung des HbA1c-Wertes zu beobachten. Diese ist in der ersten Phase der Studie jedoch geringer ausgeprägt als in der Glimepirid + Metformin-Gruppe.

In den ersten 3 bis 6 Wochen der Studie ist der Unterschied in der HbA1c-Senkung noch nicht deutlich ausgeprägt. Dies ist dadurch zu erklären, dass der HbA1c-Wert ein Langzeitmarker ist, der einen durchschnittlichen Blutzuckerspiegel im Zeitraum von 6 bis 12 Wochen zeigt. Es ist daher nicht zu erwarten, dass sich die Wirksamkeit einer Therapieintensivierung in den ersten Wochen anhand des HbA1c-Wertes beurteilen lässt.

Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen ist nach 18 Wochen am größten. Die Änderungen des HbA1c-Wertes gleichen sich im Verlauf der Studie zunächst in allen

Behandlungsgruppen an, am Studienende ist die Absenkung des HbA1c-Werts unter Canagliflozin + Canagliflozin ausgeprägter als unter Glimepirid + Metformin.

Abbildung 2 präsentiert den Anteil von Patienten in der Gesamtpopulation der Studie, die im Verlauf des ersten Jahres der Studie einen HbA1c < 6,5 % erreichten.

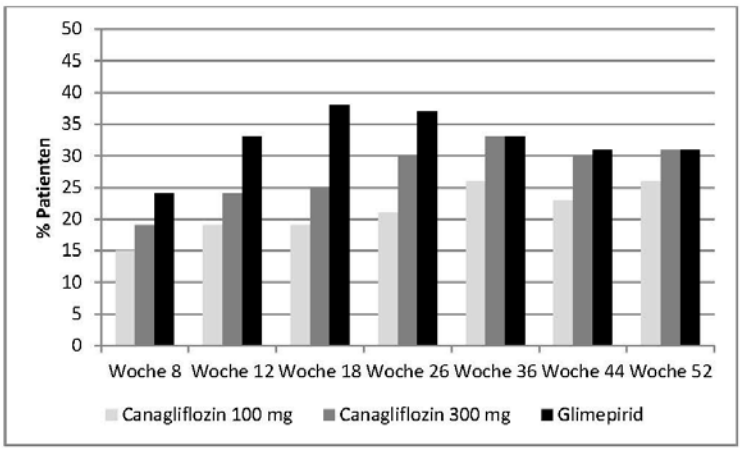


Abbildung 2: Anteil der Patienten mit einem HbA1c <6,5 % im Verlauf des ersten Jahres der Studie DIA3009 (Gesamtpopulation, LOCF [3])

Der Anteil von Patienten mit einem HbA1c unter 6,5% steigt in der Gesamtpopulation der Studie in der Glimepirid + Metformin-Gruppe steiler an und erreicht einen höheren Wert als in den Canagliflozin + Metformin-Gruppen. Zu Woche 18 beträgt der Unterschied zwischen Glimepirid + Metformin und Canagliflozin 100 mg + Metformin 19 Prozentpunkte (38 % vs. 19 %) und zwischen Glimepirid + Metformin und Canagliflozin 300 mg + Metformin 13 Prozentpunkte (38 % vs. 25 %). Damit besteht in der Glimepirid + Metformin-Gruppe ein höheres Hypoglykämierisiko als in den Canagliflozin + Metformin-Gruppen. Daten zum Anteil der Patienten mit HbA1c-Werten unter 6,5 % für die Zielpopulation liegen nicht vor, es kann deshalb nicht beurteilt werden, ob die Unterschiede ohne die Patienten, die im Studienverlauf 8 mg Glimepirid erhalten haben, geringer ausfallen.

Hypoglykämien

Der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien korrespondiert mit dem beschriebenen Verlauf der Blutzuckersenkung. Abbildung 3 zeigt die Zeit bis zum Auftreten eines ersten hypoglykämischen Ereignisses (Kaplan-Meier-Kurve) in der Zielpopulation der Studie DIA3009 (ohne Patienten aus Ländern, in denen die Dosierung von mit 8 mg pro Tag Glimepirid zugelassen ist). Die Kurven berücksichtigen die Hypoglykämien, die

symptomatisch und dokumentiert sind (Blutzuckerwert < 70 mg/dl). Es wird darauf hingewiesen, dass der Wert von < 70 mg/dl eine niedrigschwellige Grenze für eine dokumentierte Hypoglykämie darstellt. In Abbildung 4 ist die mittlere Zahl der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien in den 3 Behandlungsgruppen im Studienverlauf dargestellt. Abbildung 5 zeigt den Verlauf der mittleren Zahl der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien in den verschiedenen Dosierungsstufen von Glimepirid (Zielpopulation, bei > 6 mg zensiert).

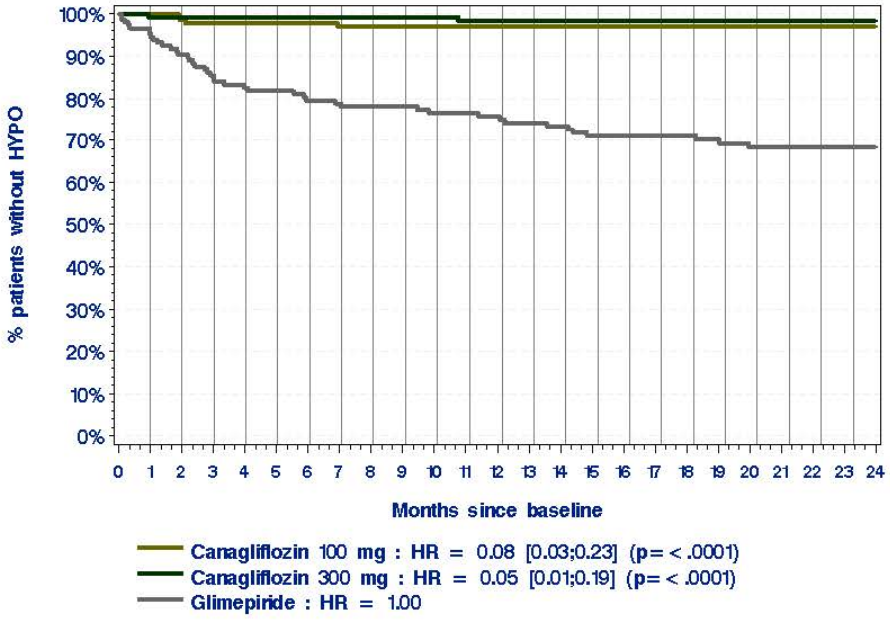


Abbildung 3: Zeit bis zur ersten Hypoglykämie (symptomatisch und dokumentiert (<70 mg/dl)) in der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung)

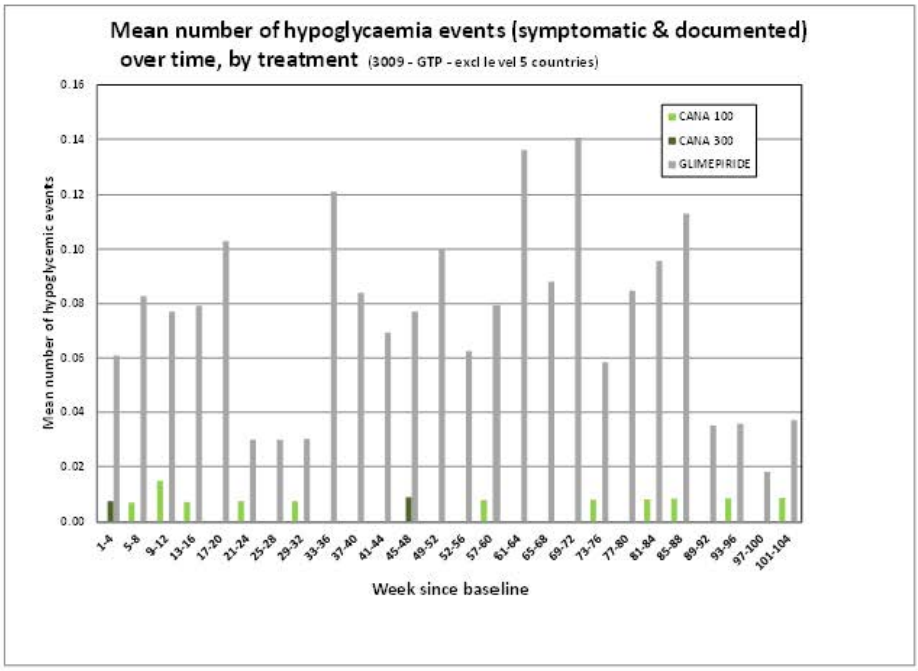


Abbildung 4: Mittlere Anzahl symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämien in den 3 Behandlungsgruppen im Verlauf der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung)

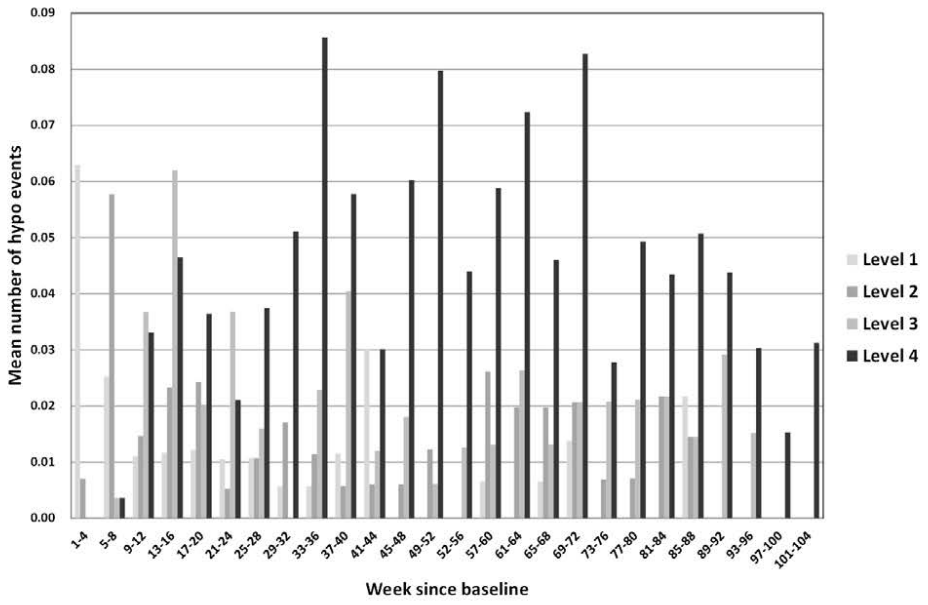


Abbildung 5: Mittlere Anzahl symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämien unter verschiedenen Dosierungen von Glimepirid im Verlauf der Studie DIA3009 (Zielpopulation, die Daten von Patienten mit einer Glimepirid-Dosis > 6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert); Level 1: 1 mg, Level 2: 2 mg, Level 3: 4 mg, Level 4: 6 mg Glimepirid

Für den überwiegenden Teil der Patienten mit Hypoglykämie in der Glimepirid-Gruppe wird die erste Hypoglykämie in der ersten Studienphase dokumentiert, in der die Titration von Glimepirid stattfindet (Abbildung 3). Die mittlere Zahl der Hypoglykämien ist über den gesamten Studienverlauf in der Glimepirid-Gruppe höher als in den Canagliflozin-Gruppen (Abbildung 4). Die Hypoglykämien wurden zum großen Teil bei Patienten mit einer Dosierung von 6 mg Glimepirid pro Tag dokumentiert (Abbildung 5). Es bleibt daher unklar, ob bzw. in welchem Ausmaß diese erhöhte Zahl von Hypoglykämien durch den Wirkstoff Glimepirid oder durch die in der Glimepirid-Gruppe einseitig angewendete Therapiestrategie der Titration auf normnahe Zielwerte hervorgerufen wird. Abbildung 5 zeigt auch, dass Hypoglykämien primär in der Titrationsphase und unter einer Dosierung von 6 mg Glimepirid aufgetreten sind und unterstreicht damit den Einfluss der Therapiestrategie auf die Ergebnisse zu Hypoglylämien. Auch der Anteil der Patienten in der Glimepirid + Metformin-Gruppe, für den wiederholte Hypoglykämien dokumentiert wurden, weist auf eine intensive Blutzuckersenkung hin (2 symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien bei 5 von 43 Patienten mit Hypoglykämien, ≥ 3 Hypoglykämien bei 27 von 43 Patienten mit Hypoglykämien). Unter Canagliflozin gab es nur einen Patienten mit mehr als einer symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämie (Canagliflozin 100 mg + Metformin-

Gruppe: ≥ 3 Hypoglykämien bei 1 von 4 Patienten mit Hypoglykämien). Es bleibt unklar, ob das mehrfache Auftreten von Hypoglykämien mit der Dosierung von Glimepirid zusammenhängt, weil dazu keine Daten vorliegen.

Abschließend bleibt aus den Ergebnissen der Studie DIA3009 unklar, ob bzw. in welchem Ausmaß die beobachteten Unterschiede in den Ergebnissen zwischen Canagliflozin + Metformin und Glimepirid + Metformin auf die Wirkstoffe oder auf die unterschiedlichen Therapiestrategien in den Behandlungsgruppen zurückzuführen sind.

Weitere Endpunkte

Die Studie DIA3009 war nicht darauf ausgerichtet, einen Vorteil oder die Nichtunterlegenheit von Canagliflozin + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin bei den für das Therapiegebiet besonders relevanten Endpunkten Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse oder zerebrale Ereignisse abzuleiten. Aufgrund der oben beschriebenen Mängel im Studiendesign wären solche Daten allerdings auch nicht interpretierbar im Sinne eines substanzspezifischen Vorteils.

Tabelle 3 stellt die Ergebnisse in den Behandlungsgruppen der Studie DIA3009 gegenüber. Es wird darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Canagliflozin mit einer initiale Gabe von 300 mg/Tag sowie die Gabe von 100 mg/Tag ohne die Möglichkeit einer Dosiserhöhung nicht den Vorgaben der Fachinformation entspricht [1,4]. Dadurch kann es zu Fehleinschätzungen (sowohl Über- als auch Unterschätzung) von Nutzen und Schaden von Canagliflozin kommen.

Mortalität

Daten zur Mortalität lagen für die Zielpopulation ohne Patienten aus Ländern, in denen die Dosierung von mit 8 mg pro Tag Glimepirid zugelassen ist, nicht vor. Es wurden deshalb die Ergebnisse einer Analyse der Zielpopulation herangezogen, in der Patienten, die die 8 mg Glimepirid-Dosierung erreichten, zensiert wurden. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Zur Morbidität lagen keine verwertbaren Daten vor. Es bestand keine Möglichkeit, Angaben aus der Erhebung der unerwünschten Ereignisse für die Bewertung von kardiovaskulären oder zerebralen Ereignissen heranzuziehen, da der pU für diese Endpunkte keine Auswertung vorgelegt hat, die Patienten mit einer 8 mg Glimepirid-Dosierung ausschloss (bzw. bei Erreichen dieser Dosierung zensierte). Die Daten der Gesamtpopulation der Studie sind wegen des hohen Anteils von Patienten, die 8 mg Glimepirid erhielten, nicht geeignet, weil die Verzerrung durch die nicht zugelassene hohe Dosierung nicht abgeschätzt werden kann.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU hat in der Studie 3 Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt (SF-36, IWQoL-Lite, EQ-5D). Er legt mit der Stellungnahme keine

Auswertungen für diese Fragebögen für die Zielpopulation ohne Länder mit 8 mg Glimepirid Zulassung vor. Im Dossier präsentiert er aber eine Auswertung, in der Patienten bei Erreichen der 8 mg Glimepirid-Dosierung zensiert werden (primäre Analyse). Daten für die gesamte Studiendauer liegen ausschließlich für den SF-36 vor. Allerdings werden in der Auswertung des SF-36 zu Woche 104 zu wenige Patienten in der Auswertung berücksichtigt (Canagliflozin 100 mg + Metformin: 58 %; Canagliflozin 300 mg + Metformin: 54 %; Glimepirid + Metformin: 35 %). Damit liegen für den Zeitpunkt 104 Wochen keine verwertbaren Daten vor. Generell werden in der primären Analyse der Daten zu allen 3 Fragebögen (zu den Zeitpunkten 52 und/oder 104 Wochen) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Nebenwirkungen

Die Angaben zu Hypoglykämien sind aus den oben beschriebenen Gründen nicht interpretierbar. Die Ergebnisse zu UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE sind ebenfalls nicht interpretierbar, zumal bei diesen Endpunkten auch Hypoglykämien erfasst wurden. Der statistisch signifikante Effekt zuungunsten von Canagliflozin 300 mg + Metformin für Therapieabbrüche wegen UE lässt sich auch bei Berücksichtigung der Richtung der Verzerrung bezüglich der Hypoglykämien (zugunsten von Canagliflozin) nicht interpretieren, da die initiale Dosierung mit 300 mg nicht der Anwendung gemäß Fachinformation entspricht.

Für Genitalmykosen zeigen sich große Effekte zuungunsten beider Canagliflozin-Dosierungen, d.h. auch unter Canagliflozin 100 mg + Metformin, obwohl diese fixe Dosierung das Risiko vermutlich unterschätzt. Der pU hat die Genitalmykosen in seiner Stellungnahme getrennt für Männer und Frauen dargestellt. Dieser Darstellung wird nicht gefolgt, da die Daten keine Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht zeigen (siehe Anhang A).

Zusammenfassung

Aus der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studie DIA3009 lässt sich kein Zusatznutzen von Canagliflozin + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ableiten.

Tabelle 3: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimepirid + Metformin (Studie DIA3009, Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung, falls keine Auswertung für diese Population verfügbar werden einer Auswertung der Zielpopulation gezeigt, in der Patienten bei Erreichen der 8 mg Glimepirid zensiert wurden; Daten zu Woche 104)

Endpunktkategorie Endpunkt	**Therapieregime Canagliflozin 100 mg +Metformin**		**Therapieregime Canagliflozin 300 mg +Metformin**		**Therapieregime Glimepirid +Metformin**		**Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid**	**Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid**
	N	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**Effektschätzer RR [95 %-KI] p-Wert**	**Effektschätzer RR [95 %-KI] p-Wert**
Mortalität Gesamtmortalität [a] (104 W)	284	3 (1,1)	284	2 (0,7)	286	1 (0,3)	3,02 [0,32; 28,87] 0,337	1,97 [0,20; 18,98][b] 0,574[c]
Morbidität	keine verwertbaren Daten vorhanden							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine verwertbaren Daten vorhanden							
Nebenwirkungen (104 W)								
Hypoglykämien								
Schwere Hypoglykämien	140	1 (0,7)	129	1 (0,8)	148	3 (2,0)	0,35 [0,04; 3,35] 0,446	0,42 [0,06; 3,00][b] 0,461[c]
Symptomatische und dokumentiert Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)	140	4 (2,9)	129	2 (1,6)	148	43 (29,1)	0,10 [0,04; 0,27] <0,001	0,05 [0,01; 0,22] <0,001
Akutes Nierenversagen	140	1 (0,7)	129	1 (0,8)	148	0	3,17 [0,13; 77,18][d] 0,363[c]	3,44 [0,14; 83,68][d] 0,357[c]
Genitalmykosen[e]	140	11 (7,9)	129	15 (11,6)	148	0	24,30 [1,45; 408,60][d] <0,001[c]	35,53 [2,15; 587,99][d] <0,001[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimepirid + Metformin (Studie DIA3009, Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung, falls keine Auswertung für diese Population verfügbar werden einer Auswertung der Zielpopulation gezeigt, in der Patienten bei Erreichen der 8 mg Glimepirid zensiert wurden; Daten zu Woche 104) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	**Therapieregime Canagliflozin 100 mg +Metformin**		**Therapieregime Canagliflozin 300 mg +Metformin**		**Therapieregime Glimepirid +Metformin**		**Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid**	**Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid**
	N	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**Effektschätzer RR [95 %-KI] p-Wert**	**Effektschätzer RR [95 %-KI] p-Wert**
Nebenwirkungen (104 W)								
Harnwegsinfektionen	140	7 (5,0)	129	9 (7,0)	148	7 (4,7)	1,06 [0,38; 2,94][f] 0,962[e]	1,48 [0,57; 3,85][f] 0,505[e]
Neoplasien	keine verwertbaren Daten vorhanden[g]							
Gesamtrate UE	140	75 (53,6)	129	80 (62)	148	84 (56,8)		
Gesamtrate SUE	140	9 (6,4)	129	8 (6,2)	148	13 (8,8)	0,73 [0,32; 1,66][f] 0,511[e]	0,71 [0,30; 1,65][f] 0,505[e]
Therapieabbrüche wegen UE	140	6 (4,3)	129	14 (10,9)	148	5 (3,4)	1,27 [0,40; 4,06][f] 0,715[e]	3,21 [1,19; 8,68][f] 0,016[e]

a: Auswertung der Zielpopulation gezeigt, in der Patienten bei Erreichen der 8 mg Glimepirid zensiert wurden
b: eigene Berechnung, Peto-OR
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])
d: eigene Berechnung, RR mit Korrektur von 0,5 in jeder Zelle
e: Der pU stellt die Genitalmykosen getrennt nach Geschlecht dar. Dieser Darstellung wird nicht gefolgt, da keine Effektmodifikation durch das Geschlecht vorliegt (Interaktion p=0,755 für Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid und 0,599 für Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid)
f: eigene Berechnung, RR
g: keine Daten in der Zielpopulation vorhanden
KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Pateinten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; W: Woche

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Canagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-12 [online]. 12.06.2014 [Zugriff: 31.07.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 225). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-12_Canagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

2. Janssen-Cilag GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 225: Canagliflozin; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-12. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/105/ im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

3. Janssen Research & Development. A randomized, double-blind, 3-arm parallel-group, 2-year (104-week), multicenter study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of JNJ-28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg compared with glimepiride in the treatment of subjects with type 2 diabetes mellitus not optimally controlled on metformin monotherapy: the CANTATA-SU trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis Sulfonylurea); 104-week double-blind treatment phase; 28431754DIA3009; study DIA3009; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

4. Janssen. Invokana 100 mg Filmtabletten; Invokana 300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 31.07.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergänzende Auswertungen

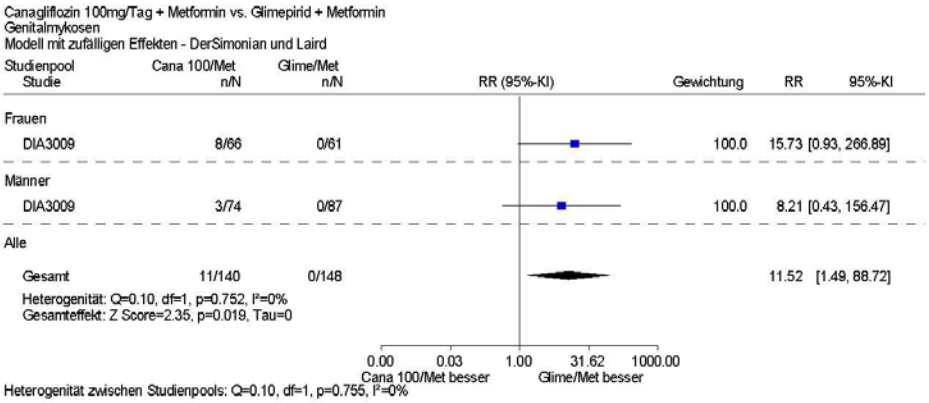


Abbildung 6: Interaktionstest für Geschlecht für den Endpunkt Genitalmykosen, Canagliflozin 100 mg/Tag + Metformin vs. Glimepirid + Metformin in der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung). RR mit Korrektur von 0,5 in jeder Zelle.

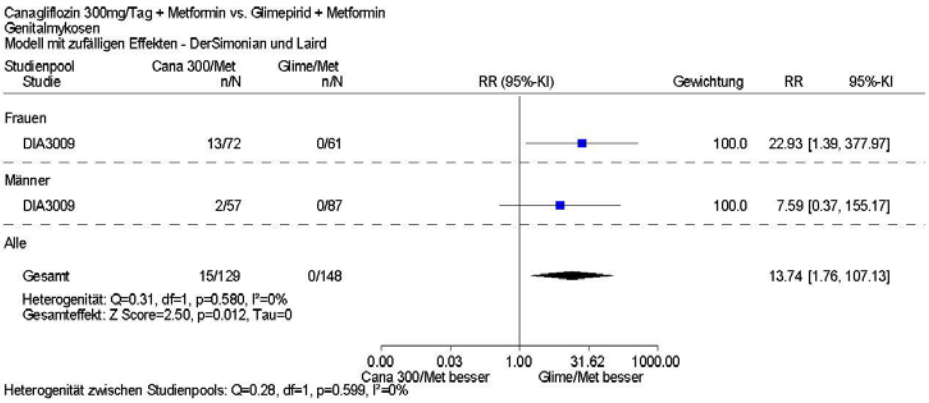


Abbildung 7: Interaktionstest für Geschlecht für den Endpunkt Genitalmykosen, Canagliflozin 300 mg/Tag + Metformin vs. Glimepirid + Metformin in der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung). RR mit Korrektur von 0,5 in jeder Zelle.

Tabelle 4: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimepirid + Metformin (Studie DIA3009, Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung): Genitalmykosen, Subgruppen nach Geschlecht

Endpunktkategorie Endpunkt	**Therapieregime Canagliflozin 100 mg +Metformin**		**Therapieregime Canagliflozin 300 mg +Metformin**		**Therapieregime Glimepirid +Metformin**		**Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid**	**Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid**
	N	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**Effektschätzer RR [95 %-KI] p-Wert**	**Effektschätzer RR [95 %-KI] p-Wert**
Nebenwirkungen (104 W)								
Genitalmykosen								
Gesamt	140	11 (7,9)	129	15 (11,6)	148	0	24,30 [1,45; 408,60][a] <0,001[b]	35,53 [2,15; 587,99][a] <0,001[b]
							Interaktion p=0,755	Interaktion p=0,599
Frauen	66	8 (12,1)	72	13 (18,1)	61	0	15,73 [0,93; 266,89][a] 0,005[b, c]	22,93 [1,39; 377,97][a] <0,001[b]
Männer	74	3 (4,1)	57	2 (3,5)	87	0	8,21 [0,43; 156,47][a] 0,061[b]	7,59 [0,37; 155,17][a] 0,088[b]

a: eigene Berechnung, RR mit Korrektur von 0,5 in jeder Zelle
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])
c: eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden
KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; W: Woche