

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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Beate Wieseler
- Lars Beckmann
- Regine Potthast

**Schlagwörter:** Canagliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der Studie DIA3009: Canagliflozin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Studiencharakteristika .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Ergebnisse .....</b>	<b>5</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>15</b>
<b>Anhang A – Ergänzende Auswertungen .....</b>	<b>16</b>

**Tabellenverzeichnis****Seite**

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimепirid + Metformin (Studie DIA3009, Zielpopulation, <sup>a</sup> ohne Länder mit einer 8 mg Glimепirid Zulassung <sup>b</sup> ) .....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimепirid + Metformin (Studie DIA3009, Gesamtpopulation).....	4
Tabelle 3: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimепirid + Metformin (Studie DIA3009, Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimепirid Zulassung, falls keine Auswertung für diese Population verfügbar werden einer Auswertung der Zielpopulation gezeigt, in der Patienten bei Erreichen der 8 mg Glimепirid zensiert wurden; Daten zu Woche 104) .....	13
Tabelle 4: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Canagliflozin + Metformin vs. Therapieregime Glimепirid + Metformin (Studie DIA3009, Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimепirid 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**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CrCl	creatinine clearance (Kreatinin clearance)
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<sup>2</sup> 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,<sup>a</sup> ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung<sup>b</sup>)

Gruppe	Therapieregime Canagliflozin 100 mg +Metformin	Therapieregime Canagliflozin 300 mg +Metformin	Therapieregime Glimepirid +Metformin
N <sup>a</sup>	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/m <sup>2</sup> ]: 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)
<p>a: Als Zielpopulation definiert der pU diejenigen Patienten, die keine Schleifendiuretika erhielten, am Tag der Randomisierung eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder eine Kreatinin-clearance (CrCl) <math>\geq 60</math> 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</p> <p>b: die Population umfasste Patienten aus folgenden Ländern: Bulgarien, Deutschland, Dänemark, Finnland, Indien, Norwegen, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Ukraine</p> <p>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</p>			

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 <sup>a</sup>	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 (%)] <sup>b</sup>			
□ < 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/m <sup>2</sup> ]: 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 <sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub>-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 HbA<sub>1c</sub>-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 HbA<sub>1c</sub>-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 Glimепirid + 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 Glimепirid 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.

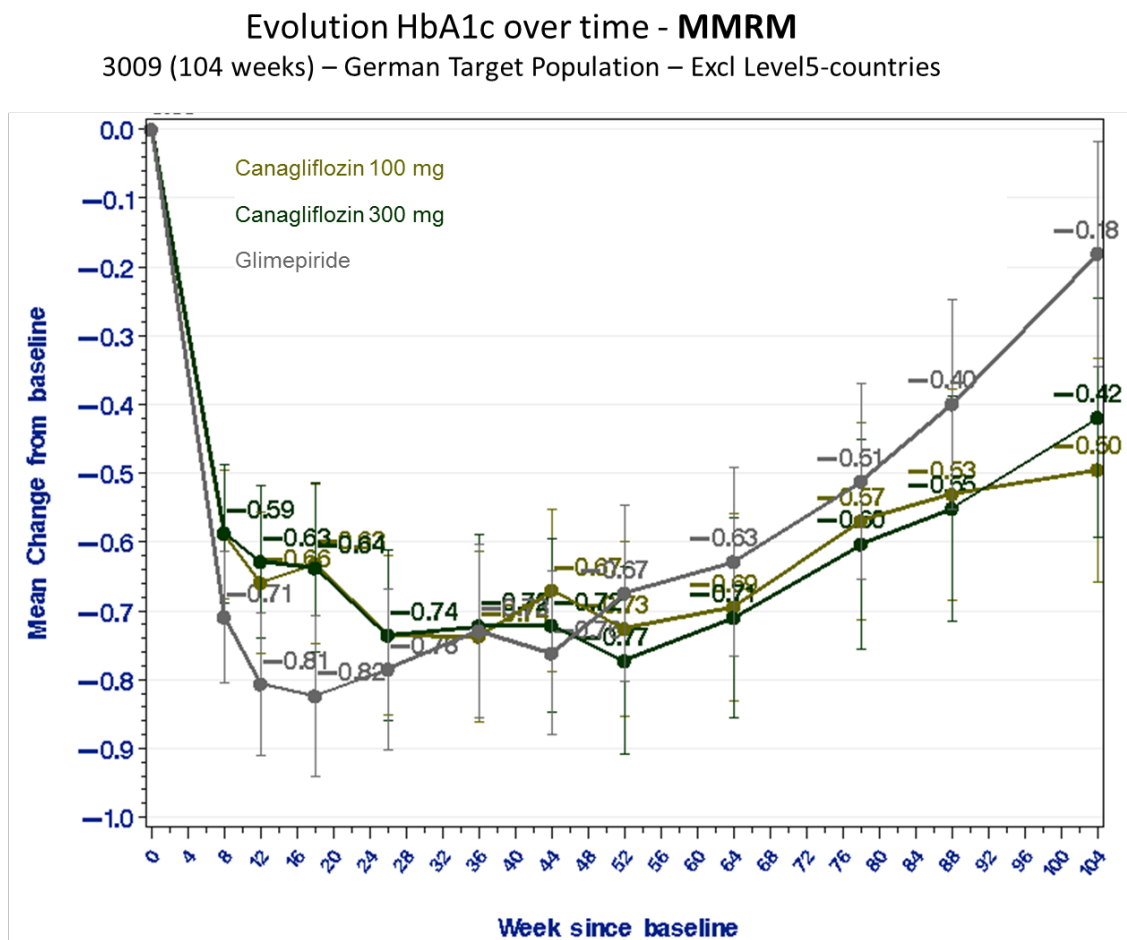


Abbildung 1: Veränderung des HbA1c-Wertes im Verlauf der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung, MMRM (keine Angaben zum Anteil fehlender Werte verfügbar))

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.

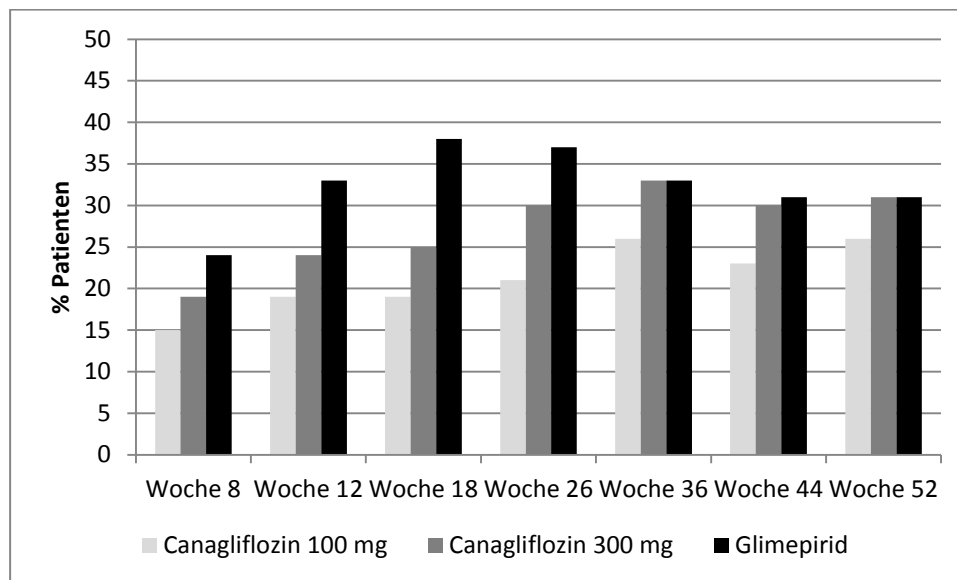


Abbildung 2: Anteil der Patienten mit einem HbA1c < 6,5 % im Verlauf des ersten Jahres der Studie DIA3009 (Gesamtpopulation, LOCF [3])

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 Glimperid (Zielpopulation, bei > 6 mg zensiert).

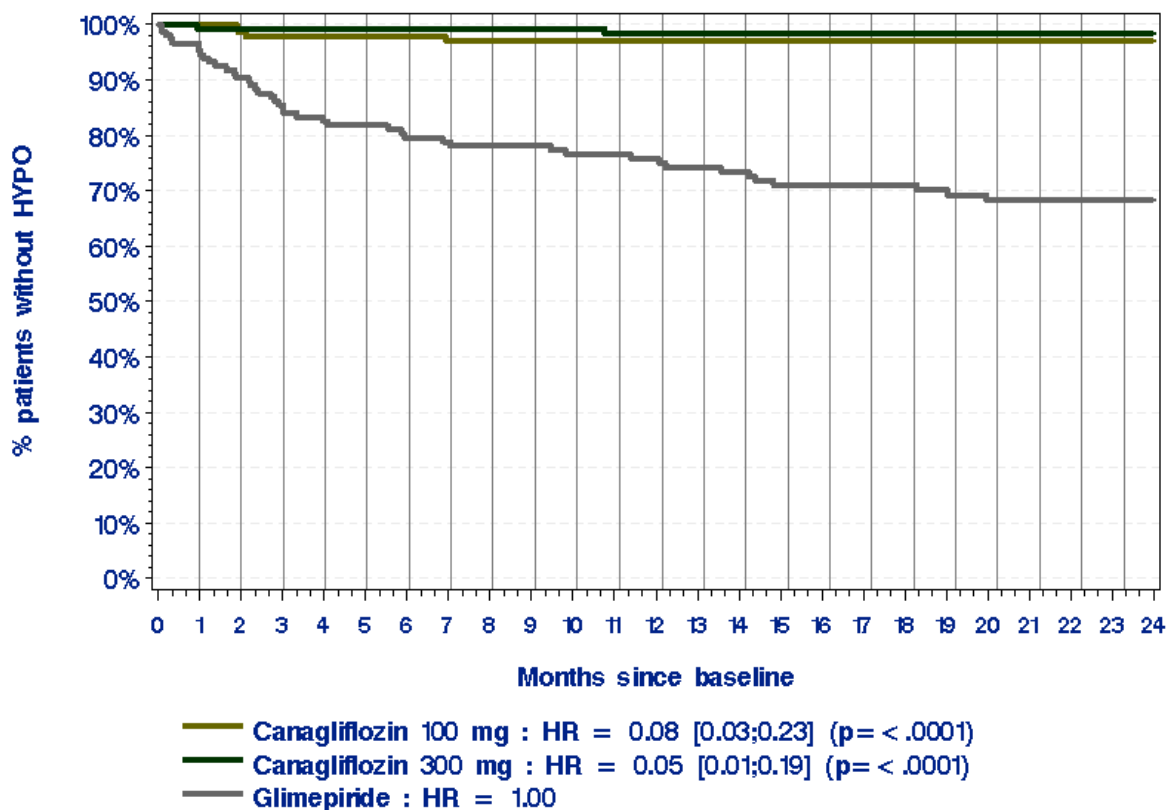


Abbildung 3: Zeit bis zur ersten Hypoglykämie (symptomatisch und dokumentiert (<70 mg/dl)) in der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimperid Zulassung)

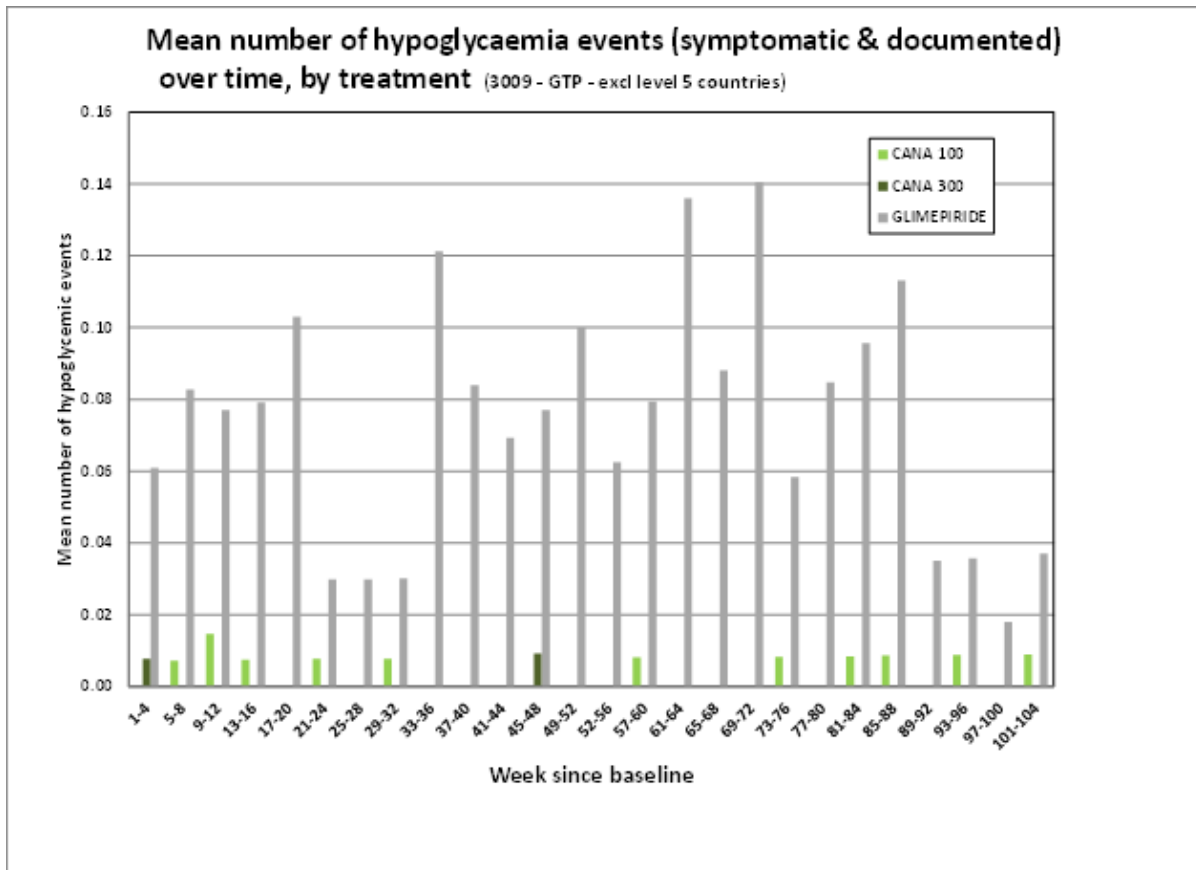


Abbildung 4: Mittlere Anzahl symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämien in den 3 Behandlungsgruppen im Verlauf der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung)



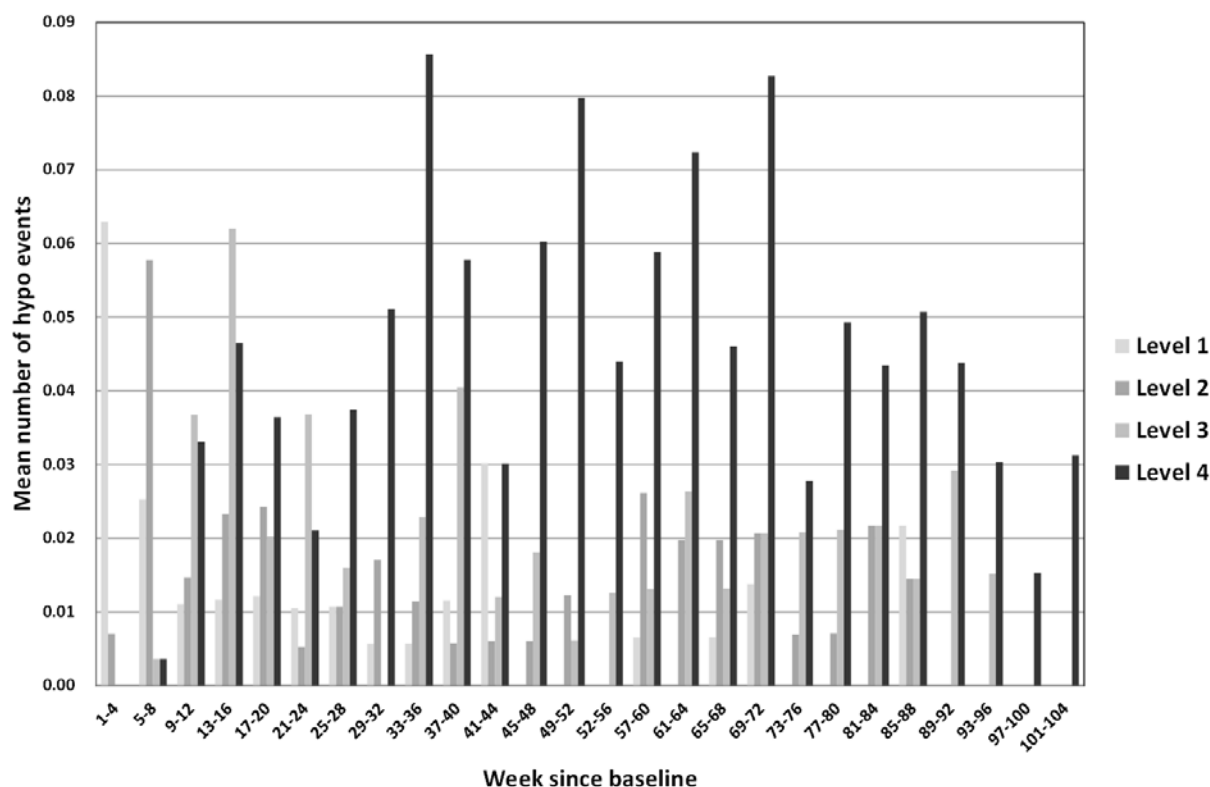


Abbildung 5: Mittlere Anzahl symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämien unter verschiedenen Dosierungen von Glimperid im Verlauf der Studie DIA3009 (Zielpopulation, die Daten von Patienten mit einer Glimperid-Dosis > 6 mg (Dosisstufe 5) wurden zensiert); Level 1: 1 mg, Level 2: 2 mg, Level 3: 4 mg, Level 4: 6 mg Glimperid

Für den überwiegenden Teil der Patienten mit Hypoglykämie in der Glimperid-Gruppe wird die erste Hypoglykämie in der ersten Studienphase dokumentiert, in der die Titration von Glimperid stattfindet (Abbildung 3). Die mittlere Zahl der Hypoglykämien ist über den gesamten Studienverlauf in der Glimperid-Gruppe höher als in den Canagliflozin-Gruppen (Abbildung 4). Die Hypoglykämien wurden zum großen Teil bei Patienten mit einer Dosierung von 6 mg Glimperid pro Tag dokumentiert (Abbildung 5). Es bleibt daher unklar, ob bzw. in welchem Ausmaß diese erhöhte Zahl von Hypoglykämien durch den Wirkstoff Glimperid oder durch die in der Glimperid-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 Glimperid aufgetreten sind und unterstreicht damit den Einfluss der Therapiestrategie auf die Ergebnisse zu Hypoglykämien. Auch der Anteil der Patienten in der Glimperid + 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,  $\geq 3$  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:  $\geq 3$  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 Glimperid Zulassung vor. Im Dossier präsentiert er aber eine Auswertung, in der Patienten bei Erreichen der 8 mg Glimperid-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 %; Glimperid + 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 Glimperid + 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
<b>Mortalität</b> Gesamtmortalität <sup>a</sup> (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] <sup>b</sup> 0,574 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>	keine verwertbaren Daten vorhanden							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	keine verwertbaren Daten vorhanden							
<b>Nebenwirkungen (104 W)</b>								
Hypoglykämien								
<i>Schwere Hypoglykämien</i>	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] <sup>b</sup> 0,461 <sup>c</sup>
<i>Symptomatische und dokumentiert Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)</i>	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] <sup>d</sup> 0,363 <sup>c</sup>	3,44 [0,14; 83,68] <sup>d</sup> 0,357 <sup>c</sup>
Genitalmykosen <sup>e</sup>	140	11 (7,9)	129	15 (11,6)	148	0	24,30 [1,45; 408,60] <sup>d</sup> <0,001 <sup>c</sup>	35,53 [2,15; 587,99] <sup>d</sup> <0,001 <sup>c</sup>

(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
<b>Nebenwirkungen (104 W)</b>								
Harnwegsinfektionen	140	7 (5,0)	129	9 (7,0)	148	7 (4,7)	1,06 [0,38; 2,94] <sup>f</sup> 0,962 <sup>c</sup>	1,48 [0,57; 3,85] <sup>f</sup> 0,505 <sup>c</sup>
Neoplasien	keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>g</sup>							
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] <sup>f</sup> 0,511 <sup>c</sup>	0,71 [0,30; 1,65] <sup>f</sup> 0,505 <sup>c</sup>
Therapieabbrüche wegen UE	140	6 (4,3)	129	14 (10,9)	148	5 (3,4)	1,27 [0,40; 4,06] <sup>f</sup> 0,715 <sup>c</sup>	3,21 [1,19; 8,68] <sup>f</sup> 0,016 <sup>c</sup>
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 Patienten; 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](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**

Canagliflozin 100mg/Tag + Metformin vs. Glimepirid + Metformin  
 Genitalmykosen  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

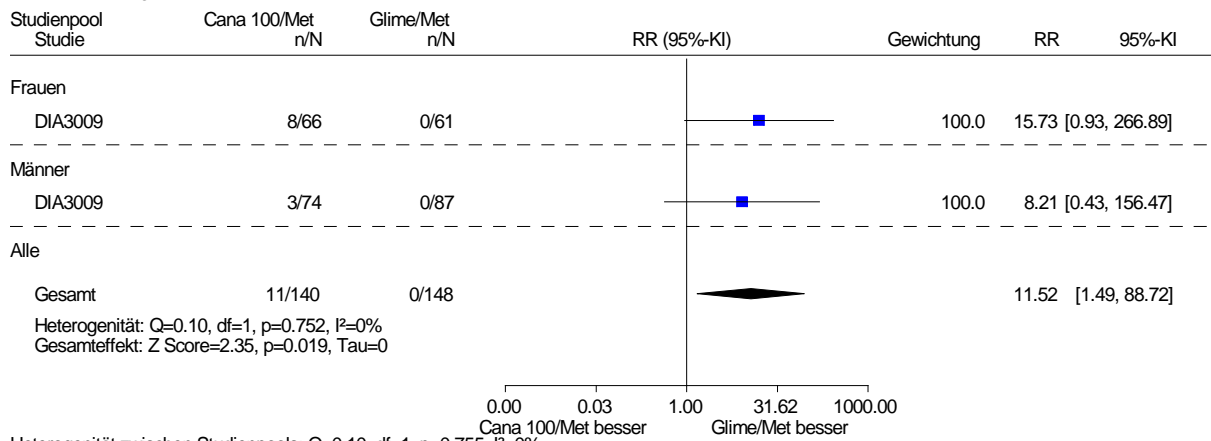


Abbildung 6: Interaktionstest für Geschlecht für den Endpunkt Genitalmykosen, Canagliflozin 100 mg/Tag + Metformin vs. Glimepirid + Metformin in der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung). RR mit Korrektur von 0,5 in jeder Zelle.

Canagliflozin 300mg/Tag + Metformin vs. Glimepirid + Metformin  
 Genitalmykosen  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

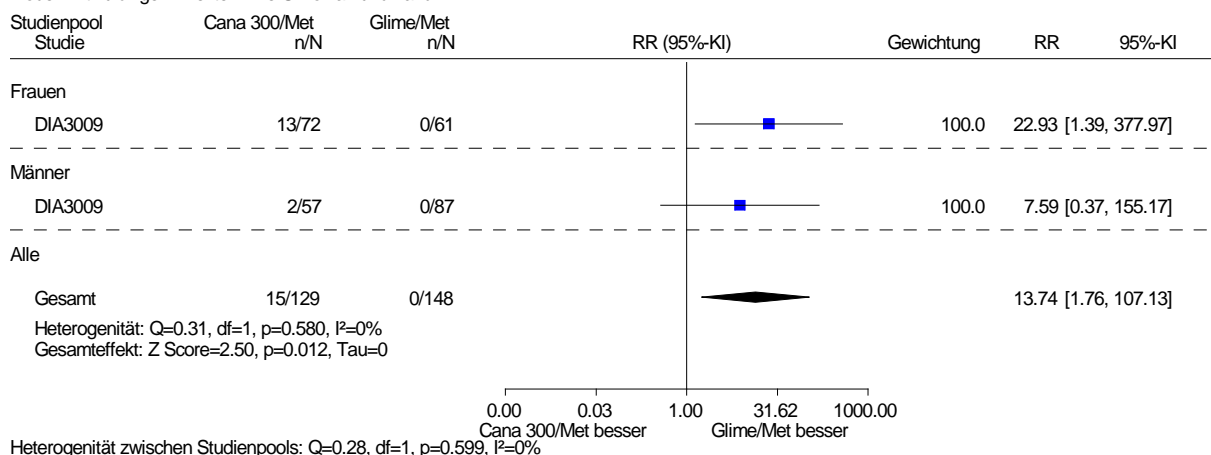


Abbildung 7: Interaktionstest für Geschlecht für den Endpunkt Genitalmykosen, Canagliflozin 300 mg/Tag + Metformin vs. Glimepirid + Metformin in der Studie DIA3009 (Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimepirid Zulassung). RR mit Korrektur von 0,5 in jeder Zelle.

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
<b>Nebenwirkungen (104 W)</b>								
Genitalmykosen								
Gesamt	140	11 (7,9)	129	15 (11,6)	148	0	24,30 [1,45; 408,60] <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup>	35,53 [2,15; 587,99] <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup>
							Interaktion p=0,755	Interaktion p=0,599
<i>Frauen</i>	66	8 (12,1)	72	13 (18,1)	61	0	15,73 [0,93; 266,89] <sup>a</sup> 0,005 <sup>b, c</sup>	22,93 [1,39; 377,97] <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup>
<i>Männer</i>	74	3 (4,1)	57	2 (3,5)	87	0	8,21 [0,43; 156,47] <sup>a</sup> 0,061 <sup>b</sup>	7,59 [0,37; 155,17] <sup>a</sup> 0,088 <sup>b</sup>
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								