

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Canagliflozin (Invokana[®] 100 / 300 mg Filmtabletten)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19.02.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	28
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	33
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	58
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene AWG des zu bewertenden Arzneimittels..	27
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	49
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je AWG).....	63
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je AWG)	64
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	66
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	69
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	71
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle AWG)...	72
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	73

Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Titrationsschema für Glimepirid in der Studie DIA3009 in Level 1-5.....	34
Tabelle 1-B: Ergebnisse der Studie DIA3009, primäre Analyse	38
Tabelle 1-C: Ergebnisse zur Lebensqualität (gesamte Studienpopulation)	43
Tabelle 1-D: Ergebnisse der Studie DIA3006.....	46
Tabelle 1-E: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Glimepirid (DIA3009)....	51
Tabelle 1-F: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Sitagliptin (DIA3006).....	52

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Antidiabetika
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
aVT	Alternative Vergleichstherapie
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body-Mass-Index
CrCl	Kreatininclearance
CV	kardiovaskulär (cardiovascular, CV)
DDD	mittlere tägliche Erhaltungsdosis (defined daily dose, DDD)
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
EPAR	Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (European public assessment report, EPAR)
EQ-5D	EuroQol-5D
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like-peptide-1
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
I.E.	International Einheiten
IWQoL lite	Impact of Weight on Quality of Life-Lite
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
SF-36v2	Short Form Health Survey-36 Version 2.0
SGLT-2	Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-glucose Co-transporter, SGLT)-2
SU	Sulfonylharnstoff
T2DM	Typ-2-Diabetes-Mellitus
UE	Unerwünschte Ereignisse
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Rüdiger Sandtmann
Position:	Senior Manager Health Economics
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss
Telefon:	+49 2137 955 913
Fax:	+49 2137 955 931
E-Mail:	rsandtma@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Canagliflozin (als Canagliflozinhemihydrat 0,5 H ₂ O)
Handelsname:	<ul style="list-style-type: none"> • Invokana[®] 100 mg Filmtabletten • Invokana[®] 300 mg Filmtabletten
ATC-Code:	<ul style="list-style-type: none"> • A10BX11

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Canagliflozin ist ein neues orales Antidiabetikum aus der Substanzklasse der Natrium-Glucose-Co-transporter (Sodium-glucose Co-transporter, SGLT)-2-Inhibitoren. Die Wirkung beruht auf einem, grundsätzlich anderen (*insulinunabhängigen*) Wirkmechanismus zur Therapie des Typ-2-Diabetes-Mellitus (T2DM). Bisherige medikamentöse Therapieansätze sind direkt oder indirekt von der Insulinsekretion und der Insulinwirkung abhängig und führen häufig, insbesondere bei Sulfonylharnstoff (SU), zu therapiebedingten Gewichtszunahmen und Unterzuckerungen (Hypoglykämien).

Glucose (Zucker) wird in den Nieren in den (Primär-) Harn filtriert, dann aber über SGLT-2-Transporter im Anfangsteil des Nierentubulus wieder aufgenommen, so dass bei Gesunden im Urin normalerweise kein Zucker erscheint. Die Transportkapazität dieser Transporter für Glucose ist jedoch begrenzt, so dass bei Überschreiten der maximalen Transportkapazität (sog. renale Glucoseschwelle) Glucose nicht mehr vollständig aufgenommen werden kann, und der Überschuss mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei T2DM-Patienten bzw. länger bestehendem erhöhten Blutzuckerspiegel werden über bislang noch unbekannte Mechanismen insbesondere die Zahl der SGLT-2-Transporter hochreguliert, so dass vermehrt Glucose über die SGLT-2-Transporter aufgenommen wird. Diese Fehlregulation der Glucose-Aufnahme im Bereich der Nieren führt zu einer weiteren Verstärkung der diabetischen Stoffwechsellage

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Erhöhung des Blutzuckerspiegels) und erhöht damit weiter das Risiko für Folgekomplikationen des T2DM.

Canagliflozin hemmt spezifisch die Glucose-Transportproteine in der Niere, wodurch weniger Glucose insgesamt wieder aufgenommen wird. Als Konsequenz resultiert hieraus eine vermehrte Ausscheidung von Glucose über den Urin (therapeutische Glukosurie). Hierdurch wird die Glucoselast des Körpers deutlich gesenkt und die diabetische Stoffwechsellage verbessert. Ein Abfall des Blutzuckerspiegels in die Hypoglykämie ist nicht zu erwarten, da Canagliflozin die renale Glucoseschwelle nicht so weit absenkt, dass es zu gefährlich niedrigen Blutzuckerspiegeln kommen kann. Die SGLT-2-Hemmung ist vollständig unabhängig von Insulin oder der Funktion der insulinproduzierenden Betazelle der Bauchspeicheldrüse und adressiert u.a. den medizinischen Bedarf im Bereich der Nieren durch die Hochregulation der SGLT-2-Transporter im Anfangsteil des Nierentubulus.

Durch die mit Canagliflozin verbesserte Stoffwechsellage wird der Insulinbedarf des Körpers gesenkt und damit die insulinproduzierende Betazelle, die bei T2DM Patienten vorgeschädigt ist, entlastet statt wie bisher belastet. Damit stellt die SGLT-2 Inhibition mit Canagliflozin ein innovatives Therapieprinzip dar, und ist in Kombination mit Metformin die derzeit einzige komplett insulinunabhängige Therapiemöglichkeit des T2DM. Diese Kombination könnte das Potenzial haben, die Lebensdauer der insulinproduzierenden Zellen zu verlängern und damit den Patienten länger frei von externem Insulin zu halten.

Der innovative Wirkmechanismus von Canagliflozin zeigt sich in eindeutigen klinisch-patientenrelevanten Vorteilen. In diesem Dossier werden erstmalig Überlegenheitsdaten für die Stoffklasse der SGLT-2 Inhibitoren gegenüber Glimperid sowie Sitagliptin dargestellt, die nahelegen, dass der Einsatz von Canagliflozin die Versorgung von Patienten mit T2DM nachhaltig verbessern wird.

Canagliflozin ist seit 29.03.2013 in den USA zugelassen und auf dem Markt. Canagliflozin zeigt ein ausgeglichenes Sicherheits- und Risikoprofil und es gibt keine Hinweise für ein Tumorrisiko unter Canagliflozin-Behandlung.

Canagliflozin senkt - im Gegensatz zu den betazyotropen Wirkstoffen - *insulinunabhängig* (d. h. unabhängig von der Insulinverfügbarkeit) den Blutzuckerspiegel und besitzt darüber hinaus nur ein sehr geringes assoziiertes Hypoglykämierisiko.

Canagliflozin führt zu Gewichtsverlust: Der Kalorienverlust aufgrund der erhöhten Glucose-Ausscheidung führt zu einem signifikanten Gewichtsverlust. Übergewicht ist ein wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung des T2DM. Darüber hinaus wird das Risiko für Sekundärkomplikationen durch das Übergewicht und dem hiermit einhergehenden metabolischem Syndrom deutlich erhöht. Eine therapeutische Gewichtsreduktion ist ein wichtiger Bestandteil einer T2DM-Therapie.

Canagliflozin senkt den Blutdruck: Die Erhöhung der renalen Glucose-Ausscheidung durch Canagliflozin geht mit einer leichten osmotischen Diurese und einer verstärkten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Natriumexkretion einher, die mit einer moderaten Blutdruckreduktion verbunden ist. T2DM ist häufig mit Bluthochdruck assoziiert, welcher ein bedeutender Faktor für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen ist. Die begleitende Blutdrucksenkung bei T2DM Patienten könnte daher wichtig für die Vermeidung vaskulärer Folgeschäden sein.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p><u>Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff</u>, wenn Metformin und Sulfonylharnstoff den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.</p>	15.11.2013	D
<p><u>Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere Antidiabetika</u>, wenn Insulin (mit oder ohne weitere orale Antidiabetika) den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert.</p>	15.11.2013	E
<p><u>Wortlaut der Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Invokana[®] Fachinformation auf den im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird:</u></p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Allgemeines</u> Invokana wurde nicht an Patienten mit Typ-1-Diabetes untersucht und wird deshalb zur Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen. Invokana sollte aufgrund fehlender Wirksamkeit bei dieser Erkrankung nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.</p> <p><u>Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung</u> Die Wirksamkeit von Canagliflozin hängt von der Nierenfunktion ab, wobei die Wirksamkeit bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung vermindert ist und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich nicht vorhanden ist (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie), berichtet, besonders unter der 300-mg-Dosis. Darüber hinaus wurden bei diesen Patienten mehr Ereignisse mit erhöhten Kaliumwerten und größeren Anstiegen von Serum-Kreatinin und Blutharnstoff-Stickstoff (BUN) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min sollte daher die Canagliflozin-Dosis auf 100 mg begrenzt werden. Bei Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 45 ml/min sollte Canagliflozin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Canagliflozin wurde bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min oder eGFR < 30 ml/min/1,73 m² oder CrCl < 30 ml/min) und ESRD nicht untersucht. Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen: - vor Beginn der Therapie mit Canagliflozin und danach</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>mindestens jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen - bei einer Nierenfunktion, die sich einer mäßigen Nierenfunktionsstörung annähert mindestens 2-mal bis 4-mal pro Jahr. Wenn die Nierenfunktion dauerhaft auf eine eGFR < 45 ml/min/1,73 m² oder eine CrCl < 45 ml/min abfällt, sollte die Behandlung mit Canagliflozin abgebrochen werden. <p><u>Anwendung bei Patienten mit einem Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel</u></p> <p>Aufgrund seines Wirkmechanismus induziert Canagliflozin durch eine erhöhte Uringlucose-Exkretion (UGE) eine osmotische Diurese, die das intravaskuläre Volumen reduzieren und den Blutdruck senken kann (siehe Abschnitt 5.1). In kontrollierten klinischen Studien mit Canagliflozin wurden unter der 300-mg-Dosis vermehrt Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel gesehen (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie). Sie traten am häufigsten in den ersten drei Monaten auf (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Bei Patienten, bei denen ein durch Canagliflozin induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m², bei Patienten unter Antihypertonika mit Hypotonie in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Diuretika erhalten oder bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p>Innerhalb der ersten 6 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Canagliflozin wurden für gewöhnlich aufgrund eines Volumenmangels geringe mittlere Abnahmen der eGFR gesehen. Bei Patienten, die zu einer größeren als den oben beschriebenen intravaskulären Volumenreduktionen neigen, wurden manchmal größere eGFR-Abnahmen (> 30%) gesehen, die sich nach und nach verbesserten und selten eine Unterbrechung der Behandlung mit Canagliflozin erforderten (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Symptome eines Volumenmangels zu melden. Canagliflozin wird bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, (siehe Abschnitt 4.5) oder bei denen ein Volumenmangel, z. B. durch eine akute Erkrankung (wie z. B. eine gastrointestinale Erkrankung) vorliegt, nicht empfohlen.</p> <p>Bei Patienten, die Canagliflozin erhalten, wird im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können (wie z. B. eine gastrointestinale Erkrankung) eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessungen, Laboruntersuchungen, einschließlich Nierenfunktionstests) und der Serumelektrolyte empfohlen. Bei Patienten, die einen Volumenmangel</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>entwickeln, kann bis zur Korrektur dieses Zustands eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Canagliflozin in Betracht gezogen werden. Bei einer Unterbrechung sollte eine häufigere Glucose-Überwachung in Betracht gezogen werden.</p> <p><u>Hämatokrit-Erhöhung</u> Unter der Canagliflozin-Behandlung wurden Hämatokrit-Erhöhdungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten.</p> <p><u>Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)</u> Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel höher sein, sie werden mit größerer Wahrscheinlichkeit mit Diuretika behandelt und haben eher eine eingeschränkte Nierenfunktion. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie), berichtet. Zusätzlich wurden bei diesen Patienten größere Abnahmen der eGFR berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p><u>Genitale Pilzinfektionen</u> In Einklang mit dem Mechanismus der Natrium-Glucose-Co-Transporter-2(SGLT₂-)Hemmung mit erhöhter UGE, wurden in klinischen Studien bei Frauen vulvovaginale Kandidosen und bei Männern Balanitis oder Balanoposthitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Frauen und Männer mit genitalen Pilzinfektionen in der Anamnese entwickelten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Infektion. Balanitis oder Balanoposthitis traten primär bei nicht beschnittenen Patienten auf. In seltenen Fällen wurde über Phimose berichtet und einige Male wurde eine Beschneidung durchgeführt. Die Mehrzahl der genitalen Pilzinfektionen wurde mit topischen Antimykotika behandelt, die entweder von einem Arzt verschrieben wurden oder, unter Fortsetzung der Behandlung mit Invokana, durch Selbstbehandlung erfolgten.</p> <p><u>Herzinsuffizienz</u> Erfahrungen zu Patienten mit der NYHA (<i>New York Heart Association</i>)-Klasse III sind begrenzt, und es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin bei NYHA-Klasse IV vor.</p> <p><u>Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen</u> Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Urin-Glucose-Test bei Patienten, die Canagliflozin einnehmen, positiv aus.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p><u>Lactoseintoleranz</u> Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.</p> <p>4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Pharmakodynamische Wechselwirkungen</u></p> <p><u>Diuretika</u> Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf Diuretika ausüben und das Risiko einer Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Insulin und Insulinsekretagoga</u> Insulin und Insulinsekretagoga, wie Sulfonylharnstoffe, können Hypoglykämie verursachen. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagogon erforderlich sein, um das Hypoglykämie-Risiko bei kombinierter Anwendung mit Canagliflozin zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p><u>Pharmakokinetische Wechselwirkungen</u></p> <p><u>Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Canagliflozin</u> Die Metabolisierung von Canagliflozin erfolgt hauptsächlich durch eine über die UDP-Glucuronosyltransferasen 1A9 (UGT1A9) und 2B4 (UGT2B4) vermittelte Glucuronid-Konjugation. Canagliflozin wird durch P-Glycoprotein (P-gp) und das Brustkrebs-Resistenz-Protein (<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>, BCRP) transportiert. Enzyminduktoren (wie Johanniskraut [<i>Hypericum perforatum</i>], Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin, Ritonavir, Efavirenz) können zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Canagliflozin führen. Nach gleichzeitiger Anwendung von Canagliflozin und Rifampicin (einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Arzneimittel-metabolisierender Enzyme) wurden Abnahmen der systemischen Bioverfügbarkeit (AUC) und der Spitzenkonzentration (C_{max}) von Canagliflozin um 51% bzw. 28% beobachtet. Diese Abnahmen der Bioverfügbarkeit von Canagliflozin können die Wirksamkeit vermindern.</p> <p>Wenn ein kombinierter Induktor dieser UGT-Enzyme und Transportproteine gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, ist eine Überwachung der glykämischen Kontrolle angebracht, um das Ansprechen auf Canagliflozin bewerten zu können. Wenn ein Induktor dieser UGT-Enzyme gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, sollte bei Patienten, die gegenwärtig Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen, eine $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² oder eine $CrCl \geq 60$ ml/min aufweisen und</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, eine Dosiserhöhung auf 300 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl von 45 ml/min bis < 60 ml/min, die gegenwärtig Canagliflozin 100 mg einnehmen, eine gleichzeitige Therapie mit einem UGT-Enzym-Induktor erhalten und eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, sollten andere Blutzucker-senkende Therapien in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>Cholestyramin kann möglicherweise die Canagliflozin-Exposition reduzieren. Um eine mögliche Interferenz bei der Resorption zu minimieren, sollte die Einnahme von Canagliflozin mindestens 1 Stunde vor oder 4-6 Stunden nach Einnahme des Gallensäurenbinders erfolgen.</p> <p>Wechselwirkungsstudien lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von Canagliflozin nicht durch Metformin, Hydrochlorothiazid, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Ciclosporin und/oder Probenecid verändert wird.</p> <p><u>Auswirkungen von Canagliflozin auf andere Arzneimittel</u></p> <p><i>Digoxin:</i> Die Kombination von Canagliflozin 300 mg einmal täglich für 7 Tage mit einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin gefolgt von 0,25 mg täglich für 6 Tage, führte zu einem 20%igen Anstieg der AUC und einem 36%igen Anstieg der C_{max} von Digoxin, wahrscheinlich durch Hemmung von P-gp. Es wurde gezeigt, dass Canagliflozin P-gp <i>in vitro</i> hemmt. Patienten, die Digoxin oder andere Herzglykoside (z. B. Digitoxin) einnehmen, sollten angemessen überwacht werden.</p> <p><i>Dabigatran:</i> Die Auswirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Canagliflozin (einem schwachen P-gp-Inhibitor) auf Dabigatranetexilat (einem P-gp-Substrat) wurde nicht untersucht. Da die Dabigatran-Konzentrationen durch Canagliflozin erhöht sein können, sollte eine Überwachung erfolgen (auf Anzeichen für Blutungen oder Anämie), wenn Dabigatran mit Canagliflozin kombiniert wird.</p> <p><i>Simvastatin:</i> Die Kombination von Canagliflozin 300 mg einmal täglich für 6 Tage mit einer Einzeldosis Simvastatin 40 mg (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 12%igen Anstieg der AUC und einem 9%igen Anstieg der C_{max} von Simvastatin und zu einem 18%igen Anstieg der AUC und einem 26%igen Anstieg der C_{max} von Simvastatinsäure. Die Erhöhungen der Bioverfügbarkeit von Simvastatin und Simvastatinsäure werden nicht als klinisch relevant erachtet.</p> <p>Eine Hemmung des BCRP durch Canagliflozin im intestinalen Bereich kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Arzneimitteln, die durch BCRP transportiert werden, z.B. bestimmte Statine wie Rosuvastatin und einige Wirkstoffe gegen Krebs, kann es deshalb zu erhöhten Expositionen kommen.</p> <p>In Wechselwirkungsstudien hatte Canagliflozin im <i>Steady-state</i> keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetiken von Metformin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glibenclamid, Paracetamol, Hydrochlorothiazid oder Warfarin.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX11</p> <p><u>Wirkmechanismus</u> Für die Rück-Resorption des Großteils der gefilterten Glucose aus dem tubulären Lumen ist SGLT2, das in den proximalen Nierentubuli exprimiert wird, verantwortlich. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Diabetes eine erhöhte Rück-Resorption renaler Glucose aufweisen, die zu den anhaltend erhöhten Blut-Glucose-Konzentrationen beitragen. Canagliflozin ist ein oral wirksamer SGLT2-Inhibitor. Durch die Hemmung von SGLT2 reduziert Canagliflozin die Rück-Resorption gefilterter Glucose und senkt die renale Schwelle für Glucose [(RT_G (<i>renal threshold for glucose</i>))]. Dabei erhöht es die UGE und senkt die erhöhten Plasmaglucose-Konzentrationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes durch diesen Insulin-unabhängigen Mechanismus. Die erhöhte UGE durch SGLT2-Hemmung drückt sich auch in einer osmotischen Diurese aus, wobei die diuretische Wirkung zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks führt. Die Erhöhung der UGE resultiert in einem Kalorienverlust und demzufolge, wie es in Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes gezeigt wurde, zu einer Reduktion des Körpergewichts.</p> <p>Der Mechanismus von Canagliflozin, die UGE zu erhöhen und die Plasmaglucose unmittelbar zu senken erfolgt Insulin-unabhängig. In klinischen Studien mit Canagliflozin wurde eine Verbesserung des <i>homeostasis model assessment</i> der Betazellenfunktion (<i>HOMA beta-cell</i>) sowie eine verbesserte Antwort auf die Betazellen-Insulin-Sekretion bei einer Mischkost-Belastung beobachtet.</p> <p>In Phase-3-Studien erbrachte die Gabe von Canagliflozin 300 mg vor einer Mahlzeit eine höhere Reduktion der postprandialen Glucoseexkursion als bei der 100-mg-Dosis beobachtet wurde. Diese Wirkung der Canagliflozin-Dosis von 300 mg kann teilweise auf die Hemmung des lokalen intestinalen SGLT1 (einem wichtigen intestinalen Glucose-Transporter) zurückgeführt werden, die mit den vorübergehend hohen Canagliflozin-Konzentrationen im intestinalen Lumen vor der Resorption des Arzneimittels zusammenhängt (Canagliflozin ist ein niedrig-potenter SGLT1-Inhibitor). Die Studien zeigten keine Glucose-Malresorption unter Canagliflozin.</p> <p><u>Pharmakodynamische Wirkungen</u> Nach oralen Einzel- und Mehrfach-Gaben von Canagliflozin an Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden dosisabhängige Senkungen der RT_G und Erhöhungen der UGE beobachtet. Beginnend mit einem Anfangswert der RTG von annähernd 13 mmol/l wurde unter der Tagesdosis von 300 mg bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in Phase-1-Studien eine maximale Suppression der 24-stündigen mittleren RT_G bis annähernd 4 mmol/l bis 5 mmol/l gesehen. Dies lässt ein geringes Risiko für eine behandlungsinduzierte Hypoglykämie vermuten. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die einmal täglich mit 100 mg oder</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>300 mg Canagliflozin behandelt wurden, führten die Senkungen der RT_G über die Phase-I-Studien zu einer erhöhten UGE im Bereich von 77 g/Tag bis 119 g/Tag. Die festgestellte UGE wird in einen Kalorienverlust von 308 kcal/Tag bis 476 kcal/Tag übersetzt. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden die Senkungen der RT_G und Erhöhungen der UGE über eine Dosierungsperiode von 26 Wochen beibehalten. Es wurden mäßige Erhöhungen des täglichen Urinvolumens (im Allgemeinen < 400 ml bis 500 ml) gesehen, die sich über mehrere Behandlungstage abmilderten. Die Harnsäureausscheidung mit dem Urin wurde vorübergehend durch Canagliflozin erhöht (im Vergleich zum Ausgangswert um 19% an Tag 1, um sich bis Tag 2 auf 6% und bis Tag 13 auf 1% zu verbessern). Sie wurde von einer anhaltenden Reduktion der Serum-Harnsäurekonzentration von annähernd 20% begleitet.</p> <p>In einer Einzeldosis-Studie mit Typ-2-Diabetes-Patienten verzögerte die Behandlung mit 300 mg vor einer Mischkost die intestinale Glucoseresorption und reduzierte die postprandiale Glucose sowohl durch einen renalen als auch einen nicht-renalen Mechanismus.</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u></p> <p>Insgesamt nahmen 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes an neun doppelblinden, kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit teil, die durchgeführt wurden, um die Wirkungen von Invokana auf die glykämische Kontrolle zu beurteilen. Die ethnische Verteilung umfasste 72% Weiße, 16% asiatischer Herkunft, 4% Farbige und 8% andere Gruppen. 16,5% der Patienten waren Hispanier. Annähernd 58% der Patienten waren männlich. Die Patienten hatten insgesamt ein Durchschnittsalter von 59,5 Jahren (Bereich: 21 Jahre bis 96 Jahre), wobei 3.082 Patienten ein Alter ≥ 65 Jahre und 510 Patienten ein Alter ≥ 75 Jahre hatten. 58% der Patienten hatten einen <i>Body Mass Index</i> (BMI) ≥ 30 kg/m². Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden 1.085 Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² ausgewertet.</p> <p><u>Plazebokontrollierte Studien</u></p> <p>Canagliflozin wurde in der Monotherapie, in der dualen Therapie mit Metformin, in der dualen Therapie mit einem Sulfonylharnstoff, in der Triple-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, in der Triple-Therapie mit Metformin und Pioglitazon und in der Kombinationstherapie mit Insulin untersucht (Tabelle 2). Verglichen mit Plazebo erzielte Canagliflozin im Allgemeinen hinsichtlich der glykämischen Kontrolle einschließlich HbA_{1c}, dem Prozentsatz der Patienten, die einen HbA_{1c} < 7% erreichten, der Änderung gegenüber dem Ausgangswert der Nüchtern-Plasmaglutose (fasting plasma glucose, FPG) sowie der 2-Stunden-postprandialen Glucose (PPG) klinisch und statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,001). Zusätzlich wurden in Relation zu Plazebo Reduktionen des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks beobachtet.</p> <p>Zusätzlich zu den oben präsentierten Studien waren die Ergebnisse zur</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>glykämischen Wirksamkeit, die in einer 18-wöchigen dualen Substudie mit einem Sulfonylharnstoff und in einer 26-wöchigen Triple-Therapie-Studie mit Metformin und Pioglitazon beobachtet wurden im Allgemeinen mit denen, die in anderen Studien beobachtet wurden, vergleichbar.</p> <p><i>Aktiv kontrollierte Studien</i></p> <p>Canagliflozin wurde mit Glimepirid in dualer Therapie mit Metformin und in Triple-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff mit Sitagliptin verglichen (Tabelle 3). Canagliflozin 100 mg erzielte in dualer Therapie mit Metformin verglichen mit Glimepirid ähnliche Reduktionen des HbA_{1c} vom Ausgangswert. Canagliflozin 300 mg zeigte stärkere Reduktionen ($p < 0,05$) und damit Nicht-Unterlegenheit. Bei einem kleineren Patientenanteil, der mit Canagliflozin 100 mg (5,6%) oder Canagliflozin 300 mg (4,9%) behandelt wurde, trat über den Behandlungsraum über 52 Wochen im Vergleich zu der Gruppe, die mit Glimepirid behandelt wurde (34,2%) mindestens eine hypoglykämische Episode/ein Ereignis auf. In einer Studie, in der Canagliflozin 300 mg mit Sitagliptin 100 mg in einer Triple-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen wurde, zeigte Canagliflozin Nicht-Unterlegenheit ($p < 0,05$) und in Relation zu Sitagliptin überlegene Reduktionen des HbA_{1c} ($p < 0,05$). Die Inzidenz von Hypoglykämie-Episoden/Ereignissen betrug für Canagliflozin 300 mg und für Sitagliptin 100 mg 40,7% bzw. 43,2%. Sowohl im Vergleich zu Glimepirid als auch zu Sitagliptin wurden zudem signifikante Verbesserungen des Körpergewichts und Reduktionen des systolischen Blutdrucks beobachtet.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a	
Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse aus plazebokontrollierten klinischen Studien^a			
Monotherapie (26 Wochen)			
	Canagliflozin		Plazebo
	100 mg (n = 195)	300 mg (n = 197)	(n = 192)
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,06	8,01	7,97
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,77	-1,03	0,14
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,91 ^b (-1,09; -0,73)	-1,16 ^b (-1,34; -0,98)	N/A ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	44,5	62,4	20,6
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	85,9	86,9	87,5
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,8	-3,9	-0,6
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,2 ^b (-2,9; -1,6)	-3,3 ^b (-4,0; -2,6)	N/A ^c
Duale Therapie mit Metformin (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin		Plazebo + Metformin
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	(n = 183)
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	7,94	7,95	7,96
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	45,5	57,8	29,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	88,7	85,4	86,7
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Triple-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin und Sulfonylharnstoff		Plazebo + Metformin und Sulfonylharnstoff
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	(n = 156)
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,13	8,13	8,12
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	43,2	56,6	18,0
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	93,5	93,5	90,8
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenz zu Plazebo (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a																																																
<p>Fortsetzung Tabelle 2</p> <table border="1" data-bbox="215 427 943 913"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="215 427 943 454">Kombinationstherapie mit Insulin^d (18 Wochen)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="215 454 485 539"></th> <th colspan="2" data-bbox="485 454 791 481">Canagliflozin + Insulin</th> <th data-bbox="791 454 943 539">Plazebo + Insulin</th> </tr> <tr> <th data-bbox="215 481 485 539"></th> <th data-bbox="485 481 636 539">100 mg (n = 566)</th> <th data-bbox="636 481 791 539">300 mg (n = 587)</th> <th data-bbox="791 481 943 539">(n = 565)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="215 539 943 566">HbA_{1c} (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 566 485 593">Mittlerer Ausgangswert</td> <td data-bbox="485 566 636 593">8,33</td> <td data-bbox="636 566 791 593">8,27</td> <td data-bbox="791 566 943 593">8,20</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 593 485 647">Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)</td> <td data-bbox="485 593 636 647">-0,63</td> <td data-bbox="636 593 791 647">-0,72</td> <td data-bbox="791 593 943 647">0,01</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 647 485 701">Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)</td> <td data-bbox="485 647 636 701">-0,65^b (-0,73; -0,56)</td> <td data-bbox="636 647 791 701">-0,73^b (-0,82; -0,65)</td> <td data-bbox="791 647 943 701">N/A^c</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 701 485 754">Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten</td> <td data-bbox="485 701 636 754">19,8</td> <td data-bbox="636 701 791 754">24,7</td> <td data-bbox="791 701 943 754">7,7</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="215 754 943 781">Körpergewicht</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 781 485 808">Mittlerer Ausgangswert in kg</td> <td data-bbox="485 781 636 808">96,9</td> <td data-bbox="636 781 791 808">96,7</td> <td data-bbox="791 781 943 808">97,7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 808 485 862">Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)</td> <td data-bbox="485 808 636 862">-1,8</td> <td data-bbox="636 808 791 862">-2,3</td> <td data-bbox="791 808 943 862">0,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="215 862 485 913">Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)</td> <td data-bbox="485 862 636 913">-1,9^b (-2,2; -1,6)</td> <td data-bbox="636 862 791 913">-2,4^b (-2,7; -2,1)</td> <td data-bbox="791 862 943 913">N/A^c</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="215 920 943 958">^a <i>Intent-to-treat</i>-Patientengruppe, die die letzte Untersuchung in der Studie vor der glykämischen <i>Rescue</i>-Therapie nutzte.</p> <p data-bbox="215 958 943 987">^b p < 0,001 im Vergleich zu Plazebo</p> <p data-bbox="215 987 943 1016">^c Nicht zutreffend (<i>Not applicable</i>)</p> <p data-bbox="215 1016 943 1055">^d Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne andere Blutzucker-senkende Arzneimittel)</p>	Kombinationstherapie mit Insulin ^d (18 Wochen)					Canagliflozin + Insulin		Plazebo + Insulin		100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	(n = 565)	HbA_{1c} (%)				Mittlerer Ausgangswert	8,33	8,27	8,20	Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,63	-0,72	0,01	Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c	Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	19,8	24,7	7,7	Körpergewicht				Mittlerer Ausgangswert in kg	96,9	96,7	97,7	Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1	Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,9 ^b (-2,2; -1,6)	-2,4 ^b (-2,7; -2,1)	N/A ^c		
Kombinationstherapie mit Insulin ^d (18 Wochen)																																																		
	Canagliflozin + Insulin		Plazebo + Insulin																																															
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	(n = 565)																																															
HbA_{1c} (%)																																																		
Mittlerer Ausgangswert	8,33	8,27	8,20																																															
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,63	-0,72	0,01																																															
Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c																																															
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	19,8	24,7	7,7																																															
Körpergewicht																																																		
Mittlerer Ausgangswert in kg	96,9	96,7	97,7																																															
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1																																															
Differenz zu Plazebo (97,5% KI) (adjustierter Mittelwert)	-1,9 ^b (-2,2; -1,6)	-2,4 ^b (-2,7; -2,1)	N/A ^c																																															

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a																																																																															
<p>Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse aus aktiv kontrollierten klinischen Studien*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Als duale Therapie mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid (52 Wochen)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Canagliflozin + Metformin</th> <th rowspan="2">Glimepirid (titriert) + Metformin (n=482)</th> </tr> <tr> <th>100 mg (n=483)</th> <th>300 mg (n=485)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">HbA_{1c} (%)</td> </tr> <tr> <td>Mittlerer Ausgangswert</td> <td>7,78</td> <td>7,79</td> <td>7,83</td> </tr> <tr> <td>Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-0,82</td> <td>-0,93</td> <td>-0,81</td> </tr> <tr> <td>Differenz zu Glimepirid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-0,01^b (-0,11; 0,09)</td> <td>-0,12^b (-0,22; -0,02)</td> <td>N/A^c</td> </tr> <tr> <td>Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten</td> <td>53,6</td> <td>60,1</td> <td>55,8</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Körpergewicht</td> </tr> <tr> <td>Mittlerer Ausgangswert in kg</td> <td>86,8</td> <td>86,6</td> <td>86,6</td> </tr> <tr> <td>Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-4,2</td> <td>-4,7</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td>Differenz zu Glimepirid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-5,2^b (-5,7; -4,7)</td> <td>-5,7^b (-6,2; -5,1)</td> <td>N/A^c</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Als Triple-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (52 Wochen)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Canagliflozin 300 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=377)</th> <th>Sitagliptin 100 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=378)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">HbA_{1c} (%)</td> </tr> <tr> <td>Mittlerer Ausgangswert</td> <td>8,12</td> <td>8,13</td> </tr> <tr> <td>Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-1,03</td> <td>-0,66</td> </tr> <tr> <td>Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-0,37^b (-0,50; -0,25)</td> <td>N/A^c</td> </tr> <tr> <td>Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten</td> <td>47,6</td> <td>35,3</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Körpergewicht</td> </tr> <tr> <td>Mittlerer Ausgangswert in kg</td> <td>87,6</td> <td>90,0</td> </tr> <tr> <td>Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-2,5</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)</td> <td>-2,8^b (-3,3; -2,2)</td> <td>N/A^c</td> </tr> </tbody> </table> <p>* <i>Intent-to-treat</i>-Patientengruppe, die die letzte Untersuchung in der Studie vor der glykämischen <i>Rescue</i>-Therapie nutzte. ^b p<0,05 ^c Nicht zutreffend (<i>Not applicable</i>) ^d p<0,01</p> <p>Besondere Patientengruppen</p> <p>In drei Studien mit besonderen Patientengruppen (ältere Patienten, Patienten mit einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m² bis < 50 ml/min/1,73 m² und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit hohem Risiko dafür) wurde Canagliflozin zu der bestehenden Diabetes-Behandlung der Patienten (Diät, Mono- oder Kombinationstherapie) hinzugefügt.</p> <p>Ältere Patienten</p> <p>Insgesamt nahmen 714 Patienten im Alter von ≥ 55 bis zum Alter von ≤ 80 Jahren (227 Patienten im Alter von 65 bis zum Alter von < 75 Jahren und 46 Patienten im Alter von 75 bis zum Alter</p>	Als duale Therapie mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid (52 Wochen)					Canagliflozin + Metformin		Glimepirid (titriert) + Metformin (n=482)	100 mg (n=483)	300 mg (n=485)	HbA_{1c} (%)				Mittlerer Ausgangswert	7,78	7,79	7,83	Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,82	-0,93	-0,81	Differenz zu Glimepirid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c	Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	53,6	60,1	55,8	Körpergewicht				Mittlerer Ausgangswert in kg	86,8	86,6	86,6	Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-4,2	-4,7	1,0	Differenz zu Glimepirid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c	Als Triple-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (52 Wochen)				Canagliflozin 300 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=377)	Sitagliptin 100 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=378)	HbA_{1c} (%)			Mittlerer Ausgangswert	8,12	8,13	Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,03	-0,66	Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c	Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	47,6	35,3	Körpergewicht			Mittlerer Ausgangswert in kg	87,6	90,0	Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,5	0,3	Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,8 ^b (-3,3; -2,2)	N/A ^c		
Als duale Therapie mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid (52 Wochen)																																																																																	
	Canagliflozin + Metformin		Glimepirid (titriert) + Metformin (n=482)																																																																														
	100 mg (n=483)	300 mg (n=485)																																																																															
HbA_{1c} (%)																																																																																	
Mittlerer Ausgangswert	7,78	7,79	7,83																																																																														
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,82	-0,93	-0,81																																																																														
Differenz zu Glimepirid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c																																																																														
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	53,6	60,1	55,8																																																																														
Körpergewicht																																																																																	
Mittlerer Ausgangswert in kg	86,8	86,6	86,6																																																																														
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-4,2	-4,7	1,0																																																																														
Differenz zu Glimepirid (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c																																																																														
Als Triple-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (52 Wochen)																																																																																	
	Canagliflozin 300 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=377)	Sitagliptin 100 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=378)																																																																															
	HbA_{1c} (%)																																																																																
Mittlerer Ausgangswert	8,12	8,13																																																																															
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,03	-0,66																																																																															
Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c																																																																															
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	47,6	35,3																																																																															
Körpergewicht																																																																																	
Mittlerer Ausgangswert in kg	87,6	90,0																																																																															
Veränderung zum Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,5	0,3																																																																															
Differenz zu Sitagliptin (95% KI) (adjustierter Mittelwert)	-2,8 ^b (-3,3; -2,2)	N/A ^c																																																																															

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>von < 85 Jahren) mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter der derzeitigen Diabetes-Behandlung (Blutzucker-senkende Arzneimittel und/oder Diät und Bewegung) an einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie über 26 Wochen teil. Im Vergleich zu Plazebo wurden statistisch signifikante Änderungen gegenüber dem Ausgangs-HbA_{1c} von -0,57% und -0,70% unter 100 mg bzw. 300 mg (p< 0,001) gesehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p><u>Patienten mit einer eGFR von 45 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m²</u></p> <p>In einer gepoolten Analyse von Patienten (n=721) mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² erbrachte für Canagliflozin im Vergleich zu Plazebo eine klinisch bedeutsame Reduktion des HbA_{1c} von -0,47% unter Canagliflozin 100 mg und -0,52% unter Canagliflozin 300 mg. Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m², die mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Plazebo durchschnittliche prozentuale Verbesserungen des Körpergewichts von 1,8% und 2,0% unter Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg.</p> <p>Die Mehrheit der Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 45 ml/min/1,73 m² bis < 60 ml/min/1,73 m² waren auf Insulin und/oder einen Sulfonylharnstoff eingestellt (85% [614/721]). Wenn Canagliflozin Insulin und/oder dem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde, wurde ein Anstieg der Hypoglykämie-Episoden/Ereignisse gesehen, der mit dem erwarteten Hypoglykämie-Anstieg unter einer nicht mit Hypoglykämien assoziierten Substanz konsistent ist, wenn diese Insulin und/oder einem Sulphonylharnstoff hinzugefügt wird (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Nüchtern-Plasmaglucoese</p> <p>In vier plazebokontrollierten Studien resultierte die Behandlung mit Canagliflozin als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einem oder zwei oralen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln im Vergleich zu Plazebo in einer mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert der FPG von -1,2 mmol/l bis -1,9 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg bzw. -1,9 mmol/l bis -2,4 mmol/l unter Canagliflozin 300 mg. Diese Reduktionen wurden über die Behandlungsperiode hin aufrechterhalten. Sie erreichten nach dem ersten Behandlungstag nahezu das Maximum.</p> <p><u>Postprandiale Glucose</u></p> <p>Durch Reduktion der Glucosekonzentrationen vor den Mahlzeiten und reduzierten postprandialen Glucoseexkursionen reduzierte Canagliflozin als Mono- oder Kombinationstherapie mit einem oder zwei oralen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln bei einer Mischkost-Belastung die postprandiale Glucose (PPG) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Plazebo um -1,5 mmol/l</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>bis -2,7 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg bzw. um -2,1 mmol/l bis -3,5 mmol/l unter 300 mg.</p> <p><u>Körpergewicht</u></p> <p>Die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg als Monotherapie, duale oder Triple-Therapie resultierte in Woche 26 im Vergleich zu Placebo in einer statistisch signifikanten Verbesserung des prozentualen Körpergewichts. In zwei 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studien, in denen Canagliflozin mit Glimepirid und Sitagliptin verglichen wurde, betragen die anhaltenden und statistisch signifikanten durchschnittlichen Reduktionen des prozentualen Körpergewichts für Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin -4,2% und -4,7% für Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg in Vergleich zu der Kombination von Glimepirid und Metformin (1,0%). Für Canagliflozin 300 mg in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff betragen sie -2,5% in Vergleich zu Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (0,3%).</p> <p>Eine Teilmenge der Patienten (n=208) aus der aktiv kontrollierten Studie mit der dualen Therapie mit Metformin, die sich einer dualen Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und abdominalen Computertomographie(CT)-Scans zur Bewertung der Körperzusammensetzung unterzogen, zeigte, dass nahezu zwei Drittel des Gewichtsverlusts unter Canagliflozin auf einen Verlust der Fettmasse bei vergleichbarem Verlust des viszeralen und subkutanen Fetts zurückzuführen ist. Zweihundertelf (211) Patienten aus der klinischen Studie mit älteren Patienten nahmen an der Substudie zur Körperzusammensetzung mittels DXA-Analyse teil. Diese zeigte, dass, im Vergleich zu Placebo, nahezu zwei Drittel des Gewichtsverlusts, der mit Canagliflozin assoziiert ist, auf einen Verlust der Fettmasse zurückzuführen ist. Es wurden keine bedeutsamen Änderungen der Knochendichte der trabekulären und kortikalen Regionen festgestellt.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Sicherheit</u></p> <p>Es wurde eine vorläufige, vorab spezifizierte Metaanalyse bzgl. adjustierter bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse bei 9.632 Patienten mit Typ-2-Diabetes aus den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 durchgeführt, in die auch 4.327 Patienten (44,9%) mit kardiovaskulärer Erkrankung oder einem hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung aus einer laufenden kardiovaskulären Studie eingeschlossen waren. Die Hazard-Ratio für Canagliflozin (beide Dosen gepoolt) <i>versus</i> kombinierten aktiven und Placebo-Komparatoren betrug für den zusammengesetzten primären Endpunkt (Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt und instabile Angina, die eine Hospitalisierung erforderlich machte), 0,91 (95% KI: 0,68; 1,22). Deshalb lag keine Evidenz für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Canagliflozin in Relation zu den Komparatoren vor. Die <i>Hazard-Ratios</i> für die 100-mg- und 300-mg-Dosen waren ähnlich.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p><u>Blutdruck</u></p> <p>In plazebokontrollierten Studien resultierte die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu Plazebo (-0,1 mmHg) in mittleren Reduktionen des systolischen Blutdrucks von -3,9 mmHg bzw. -5,3 mmHg. Beim diastolischen Blutdruck gab es unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg mit mittleren Änderungen von -2,1 mmHg und -2,5 mmHg im Vergleich zu Plazebo (-0,3 mmHg) einen geringeren Effekt. Es gab keine wahrnehmbare Änderung der Herzfrequenz.</p> <p><u>Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12%</u></p> <p>Eine Substudie mit Canagliflozin als Monotherapie an Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12% erbrachte Reduktionen des Ausgangs-HbA_{1c} (nicht Plazebo-adjustiert) von -2,13% und -2,56% unter Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Canagliflozin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>		
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>¹ Im Dossier betrachtete Therapiesituationen, für die vom G-BA im Beratungsgespräch eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde (finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-041: Canagliflozin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2)</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Canagliflozin Monotherapie	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <u>Zusätzliche alternative Vergleichstherapie:^b</u> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin+DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin)^b
C	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff	Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
D	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Metformin+Humaninsulin
E	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika	Metformin+Humaninsulin (Therapie nur mit Humaninsulin wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)
	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit DPP-4-Inhibitoren, Gliniden, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga	Entfällt ^c
	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Pioglitazon	Entfällt ^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Zusätzliche alternative Vergleichstherapie Metformin+DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin), für diejenigen Patienten, für welche die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage kommt. c:
Daten liegen im klinischen Studienprogramm nicht vor
d: Glitazone nicht verordnungsfähig (s. Erläuterung unten)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In einem Beratungsgespräch mit dem gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 15.02.2012 wurden die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) für Canagliflozin wie folgt festgelegt:

Anwendungsgebiet (AWG) A: 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.

zVT: SU (Glibenclamid oder Glimepirid).

AWG B: Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert.

zVT: Metformin+SU (Glibenclamid oder Glimepirid).

AWG C: Kombinationstherapie mit einem SU, wenn SU den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert.

zVT: Metformin+SU (Glibenclamid oder Glimepirid).

AWG D: Kombinationstherapie mit Metformin und einem SU, wenn Metformin und SU den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.

zVT: Metformin+Humaninsulin.

AWG E: Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere Antidiabetika (AD), wenn Insulin (mit oder ohne weiteren oralen Antidiabetika [OAD]) den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert.

zVT: Metformin+Humaninsulin (nur Humaninsulin wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich).

Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, Gliniden, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren oder Glucagon-like-peptide (GLP)-1-Analoga (entfällt):

Im ursprünglichen Entwurf der Indikation, so wie er dem Antrag auf Beratung beim G-BA zu Grunde lag, waren die AWG unter Nennung der einzelnen Komponenten der Kombinationstherapien entsprechend den zu diesem Zeitpunkt gültigen Guidelines der European Medicines Agency (EMA) beschrieben. Eine spätere Änderung dieser Guidelines hatte zur Folge, dass die Kombinationstherapien in der endgültig erteilten Zulassung nur zusammenfassend beschrieben werden. Daraus ergeben sich Möglichkeiten zur Kombinationstherapie, die zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs nicht vorhersehbar waren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dies betrifft Kombinationen von Canagliflozin mit DPP-4-Inhibitoren, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten ohne Beteiligung von Metformin, SU oder Insulin und Dreifachkombinationen in der nur ein Wirkstoff aus der Gruppe Metformin/SU/Insulin enthalten ist. Es liegen keine klinischen Daten zur Untersuchung eines Zusatznutzens von Canagliflozin in den genannten Kombinationen vor. Auf die Einreichung von Modulen zu diesen Kombinationen wird daher verzichtet.

Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Pioglitazon (entfällt):

Glitazone sind durch Beschluss des G-BA nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig, eine Kombinationstherapie mit Glitazonen ist daher nicht Gegenstand dieses Dossiers.

Janssen-Cilag folgt in allen AWG den vom G-BA vorgeschlagenen zVT.

Im AWG B „Kombinationstherapie mit Metformin“ ist die zVT Metformin+SU (Glibenclamid oder Glimepirid). Der G-BA sieht Glibenclamid und Glimepirid als gleichwertig an. Aufgrund der Verwendung von Glimepirid im Studienprogramm zu Canagliflozin wird Glimepirid als zVT in diesem Dossier verwendet.

Zusätzlich zu der im Beratungsgespräch mit dem G-BA festgelegten Vergleichstherapie (Metformin+SU), wird im **AWG B eine zusätzliche alternative zweckmäßige Vergleichstherapie (aVT) Metformin+DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin)**, für diejenigen Patienten, für welche die zVT Metformin+SU nicht in Frage kommt, dargestellt.

Die Tatsache, dass Sitagliptin in Kombination mit Metformin einen Zusatznutzen (insbesondere aufgrund des geringen Hypoglykämierisikos) vom G-BA zugesprochen bekommen hat, macht die generelle Bedeutung dieses Wirkstoffes in diesem Anwendungsgebiet deutlich und unterstreicht die Notwendigkeit eines Vergleichs von Canagliflozin auch gegenüber Sitagliptin als einem Vertreter der DPP-4-Inhibitoren.

Bei einem Teil der Zielpopulation sind SU aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos ungeeignet. Hier sind z. B. besonders Patienten betroffen, die ein bereits erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorweisen und die durch Ihren Beruf ggf. nicht die Möglichkeit haben regelmäßig Nahrung zu sich zunehmen und durch eine erhöhte Gefahr auf Hypoglykämien eine zusätzliche Eigen- und Fremdgefährdung z. B. im Straßenverkehr darstellen.

Die SGLT-2-Inhibitoren sind in der Therapiekaskade auf gleicher Stufe mit den DPP-4-Inhibitoren. Beide Wirkprinzipien sind aufgrund ihres vergleichbar geringen Hypoglykämierisikos in Kombination mit Metformin bei Patienten mit erhöhter Gefährdung für Hypoglykämien einsetzbar, wobei Canagliflozin 300 mg bezüglich der Senkung des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) gegenüber Sitagliptin statistisch signifikant überlegen war. Aus diesem Grund wurde für diese Hypoglykämie-sensitiven Patienten, bei denen eine Insulintherapie aufgrund der noch intakten Betazell-Funktion zu früh wäre oder aus anderen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gründen nicht in Frage kommt, im AWG B als zusätzliche aVT Sitagliptin als Vertreter der DPP-4-Inhibitoren gewählt. Sitagliptin wurde kürzlich vom G-BA ein Zusatznutzen zugesprochen und dient in Kombination mit Metformin in diesem Dossier als aVT bei Patienten mit erhöhter Hypoglykämie-Gefahr, bei denen SU ungeeignet ist bzw. für die Insulin noch nicht in Frage kommt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

1.5.1. AWG B: Kombinationstherapie mit Metformin

1.5.1.1 Vergleich Canagliflozin+Metformin vs. Glimепirid+Metformin

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen in der Zielpopulation basieren auf dem direkten Vergleich von 100 mg und 300 mg Canagliflozin und der zVT SU jeweils in Kombination mit Metformin über 104 Wochen (Studie DIA3009).

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 Glimепirid, 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 betragen je 52 Wochen (Gesamtdauer 104 Wochen).

Analysemethoden DIA3009

Basierend auf den Erkenntnissen aus bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation T2DM stellt Janssen-Cilag die Daten der Studie DIA3009 entsprechend den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung dar. Um diesen Vorgaben gerecht zu werden, wurde die Zulassungspopulation (=Zielpopulation) aus der Studienpopulation extrahiert und analysiert. Außerdem wurden verschiedene Methoden angewandt, um potenzielle Zweifel an der Aussagekraft der DIA3009 für eine Ableitung des Zusatznutzen nach § 35a Sozialgesetzbuch V zu widerlegen. Aus Sicht von Janssen-Cilag erlauben es die angewandten Analysemethoden valide Aussagen über den Zusatznutzen von Canagliflozin in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte aus der DIA3009-Studie abzuleiten.

Es wurden folgende Methoden angewandt:

1. Definition der Zielpopulation für die frühe Nutzenbewertung in Deutschland

Anhand der entsprechenden Fachinformationen wurde als Zielpopulation definiert:

Patienten mit

- einer geschätzten Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatininclearance (CrCl) ≥ 60 ml/min,
- die keine Schleifendiuretika,
- eine Metformindosis ≤ 3000 mg, sowie
- kein Metformin extended release erhalten haben.

2. Zensierung der 8 mg Dosis der zVT

In Deutschland ist Glimperid nur bis zu einer maximalen Dosis von 6 mg/Tag zugelassen. Laut Studienprotokoll war abhängig vom regionalen Zulassungsstatus die Gabe einer Dosis von bis zu 8 mg/Tag erlaubt. Um sicherzustellen, dass die Nutzung der 8 mg-Dosis die Studienergebnisse nicht verzerren, aber immer noch eine valide Schätzung der Effekte von Canagliflozin vs. zVT möglich ist, wurden für alle Endpunkte jeweils drei Analysemethoden verwendet, die mit unterschiedlicher Zensierung von Patienten arbeiten:

Die Daten von Patienten des Glimperid-Arms werden im Rahmen der primären Analyse dieser Nutzenbewertung zensiert, sobald die Patienten erstmals in Level 5 (8 mg Glimperid/Tag, s. Titrationsschema in Tabelle 1-A) wechselten. Im Rahmen einer unterstützenden Analyse werden die Resultate unzensiert dargestellt, d. h. inklusive der Patienten mit 8 mg-Dosis Glimperid. Außerdem werden als Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse ausgewertet, in denen Patienten aller Studienarme bei Eintritt in Level 5 zensiert wurden. Die Zensierung im Rahmen der Sensitivitätsanalyse erfolgte wie für die primäre Analyse beschrieben.

Tabelle 1-A: Titrationsschema für Glimperid in der Studie DIA3009 in Level 1-5

Level	Canagliflozin [mg]	Canagliflozin [mg]	Glimperid [mg]
1	100	300	1
2	100	300	2
3	100	300	4
4	100	300	6
5	100	300	8

3. Adressierung potenziell unterschiedlicher Therapiestrategien sowie Glimepirid-Titrationsschema

Es wird außerdem gezeigt, dass für Canagliflozin und Glimepirid keine unterschiedlichen Therapiestrategien vorliegen, so dass die gezeigten Effekte eindeutig auf Unterschiede zwischen den Arzneimitteln zurückzuführen sind. Hypoglykämien treten sowohl in den ersten 52 Wochen als auch in den zweiten 52 Wochen der Behandlung signifikant gehäuft im Glimepirid-Arm der Studie auf. Das Titrationsschema von Glimepirid (1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg) verzerrt das Ergebnis nicht und entspricht der vom G-BA in der Nutzenbewertung von Vildagliptin als zulassungskonform bestätigten Gabe. Insbesondere führen die teilweise verwendeten 2 mg-Titrationsschritte nicht zu erhöhten Hypoglykämieraten. Ein Vergleich des zeitlichen Verlaufs des Auftretens von Hypoglykämien nach Eintritt in ein neues Titrationslevel zeigt, dass dieser zeitlich Verlauf unabhängig davon ist, ob vorher ein 1 mg- oder 2 mg-Titrationsschritt mit Glimepirid vorgenommen wurde.

4. Adressierung des Dosiswechsels in der Therapie mit Canagliflozin

In der Studie DIA3009 wurden die Patienten mit 100 mg oder 300 mg Canagliflozin behandelt. Ein Wechsel der Dosierung von 100 mg auf 300 mg, wie er in der Fachinformation vorgesehen ist, wurde im Phase-III-Studienprogramm von Canagliflozin nicht explizit untersucht.

Das in der Fachinformation implementierte Anwendungsschema eines Wechsels der Dosierung von 100 mg auf 300 mg Canagliflozin geht auf eine Entscheidung der Zulassungsbehörde auf Basis von Sicherheits- und Vereinfachungsargumenten zurück und unterscheidet sich dadurch vom Dosierungsschema in der Studie DIA3009.

Da mit Canagliflozin 100 mg bei einem Teil der Patienten eine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht werden konnte und eine geringere volumenbedingte Nebenwirkungsrate für vulnerable Patienten beobachtet wurde, wird in der Fachinformation und gemäß EPAR eine anfängliche Dosis von Canagliflozin 100 mg als Vorsichtsmaßnahme 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.

Trotz der abweichenden Angaben von Fachinformation und Studiendesign können relevante Aussagen zum Zusatznutzen von Canagliflozin in der deutschen Anwendungssituation getroffen werden. Patienten, die mit Canagliflozin 100 mg starten und damit weiterbehandelt werden, werden korrekt im 100 mg-Arm der Studie abgebildet. Für Patienten, die gemäß Fachinformation von 100 mg auf 300 mg wechseln, bilden beide Studienarme der DIA3009 den Wirksamkeits-/Verträglichkeitskorridor ab, in dem sich die zu erwartenden Effekte bewegen werden. Betrachtet man die Rationale, die die Zulassungsbehörde zur Implementierung des Anwendungsschemas führt, so ist davon auszugehen, dass der 300 mg-Arm die Wirksamkeitsendpunkte weitgehend korrekt eingeschätzt darstellt, während das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungsprofil von Canagliflozin im 300 mg-Arm der Studie überschätzt wird, da im Versorgungsalltag, bei Anwendung laut Fachinformation, die Patienten alle mit 100 mg starten werden.

Die Studie DIA3009 kann zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Studien zur Erweiterung der Evidenz zur fachinformationskonformen Anwendung von Canagliflozin sind initiiert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen DIA3009 (Primäre Analyse, 52 und 104 Wochen)

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen beziehen sich auf die primäre Analyse zu Woche 52 und 104 (Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse pro Endpunkt siehe Tabelle 1-B).

Mortalität

Es ergaben sich keine Unterschiede.

Morbidität***Hypoglykämien***

Für alle Endpunkte in Bezug auf die Hypoglykämie (alle, schwere, symptomatische, sowie symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien) zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil von Canagliflozin** gegenüber der zVT Glimperid (Ausnahme: kein Unterschied bei den schweren Hypoglykämien nach 52 Wochen Canagliflozin 300 mg).

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})

Es ergab sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin** (Ausnahme: kein Unterschied nach 52 Wochen).

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA_{1c}) und den Hypoglykämien

Es ergab sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin** in Bezug auf die symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien, sowie kein Unterschied (52 Wochen) bzw. ein statistisch signifikanter Vorteil (104 Wochen) bei der HbA_{1c}-Senkung. Daraus ergibt sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin**.

Zusätzlich wurde die HbA_{1c} Zielwerterreichung (<6,5% / <7%) ohne Auftreten symptomatischer Hypoglykämien sowie ohne Auftreten symptomatischer und dokumentierter Hypoglykämien untersucht. Hier zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin**.

Gewichtsveränderung

Es zeigte sich eine **statistisch signifikante** und klinisch relevante Gewichtsreduktion **unter Canagliflozin** im Vergleich zu einer Gewichtszunahme unter SU (Gesamtreduktion, Reduktion von $\geq 5\%$ und $\geq 10\%$).

Blutdrucksenkung

Es ergab sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin** für die systolische Blutdrucksenkung (Ausnahme: 52 Wochen 100 mg). Bei der diastolischen Blutdrucksenkung zeigte sich nur nach 52 Wochen mit 300 mg ein statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Es zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die schwerwiegenden UE, der UE, welche zu Studienabbruch führten, der Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen, sowie der Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder diesen verlängerte. Bei der Gesamtrate der UE zeigten sich keine Unterschiede (Ausnahme: nach 104 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Glimpirid gegenüber Canagliflozin 300 mg. Dieser wurde in der unterstützenden und Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt. Der Unterschied ist somit auf die Zensierung zurückzuführen).

In Bezug auf die UE von speziellem Interesse zeigte sich bei den Harnwegsinfektionen und bei UE aufgrund reduzierten intravaskulärem Volumens kein Unterschied. Bei den **Genitalinfektionen**, sowie bei den UE beding durch **osmotischen Diurese** zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Glimpirid** (Ausnahme: kein Unterschied mit Canagliflozin 300 mg für die Genitalinfektionen bei Männern).

Die Anzahl der Genital- und Harnwegsinfektionen war generell gering und der Schweregrad war mild bis moderat. Sie konnten mit den gängigen Behandlungsmethoden leicht therapiert werden und rezidierten in der Regel nicht. Die UE aufgrund osmotischer Diurese waren ebenfalls größtenteils mild und kein Ereignis wurde als schwer eingestuft. Sie waren leicht behandelbar.

Lebensqualität

In der Gesamtpopulation der Studie DIA3009 ergab die Analyse nach 52 Wochen anhand des Impact of Weight on Quality of Life (IWQoL)-Lite Fragebogens einen **statistisch signifikanten Vorteil für Metformin+Canagliflozin 100 mg** im Vergleich zu Metformin+Glimpirid behandelten Patienten, der jedoch für die Kombination Metformin+Canagliflozin 300 mg nicht gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse des Short Form Health Survey-36 Version 2.0 (SF-36v2) und EuroQol-5D (EQ-5D) Fragebogens zeigten nur eine numerische Verbesserung der Lebensqualität in den jeweiligen behandelten Armen, allerdings keine signifikanten Gruppenunterschiede beim Vergleich der untersuchten Behandlungsregime (siehe Tabelle 1-C).

In den Daten der deutschen Zielpopulation wurden zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung zur Vollständigkeitsprüfung Fehler gefunden, so dass diese Auswertung zur finalen Dossiereinreichung eingefügt wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-B: Ergebnisse der Studie DIA3009, primäre Analyse

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 W	0,34 [0,01;8,27], p=0,5044	2,07 [0,19;22,99], p=0,5528	Kein Unterschied
Gesamtrate 104 W	3,04 [0,31;29,43], p=0,3365	2,07 [0,19;22,99], p=0,5527	Kein Unterschied
Hypoglykämien			
Gesamtrate 52 W	0,13 [0,08;0,22], p<0,0001 -30,10%	0,15 [0,09;0,25], p<0,0001 -28,80%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
Gesamtrate 104 W	0,17 [0,10;0,26], p<0,0001 -29,30%	0,20 [0,13;0,31], p<0,0001 -27,60%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
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 52 W	0,10 [0,06;0,19], p<0,0001 -27,20%	0,12 [0,07;0,22], p<0,0001 -26,40%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
Symptomatische 104 W	0,13 [0,08;0,22], p<0,0001 -28,00%	0,13 [0,07;0,22], p<0,0001 -28,20%	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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle HbA_{1c}			
HbA _{1c} MW-Differenz 52 W	0,03 [-0,10;0,16], p=0,62	-0,10 [-0,23;0,03], p=0,1297	Kein Unterschied
HbA _{1c} MW-Differenz 104 W	-0,24 [-0,41;-0,07], p=0,0059	-0,32 [-0,49;-0,14], p=0,0004	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien			
HbA _{1c} <6,5%+ohne symptomatische Hypoglykämien 52 W	1,72 [1,12;2,63], p=0,0126 8,10%	1,87 [1,23;2,86], p=0,0037 9,70%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
HbA _{1c} <6,5%+ohne symptomatische Hypoglykämien 104 W	1,96 [1,20;3,19], p=0,0070 8,00%	2,56 [1,59;4,12], p=0,0001 12,40%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
HbA _{1c} <7%+ohne symptomatische Hypoglykämien 52 W	2,35 [1,67;3,32], p<0,0001 20,40%	2,73 [1,93;3,86], p<0,0001 24,00%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
HbA _{1c} <7%+ohne symptomatische Hypoglykämien 104 W	2,58 [1,76;3,77], p<0,0001 19,10%	3,19 [2,19;4,66], p<0,0001 24,20%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
HbA _{1c} <6,5%+ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 52 W	1,70 [1,12;2,60], p=0,01 8,4%	1,86 [1,22;2,83] p=0,004 10%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
HbA _{1c} <6,5%+ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 104 W	2,10 [1,29;3,40] p=0,003 9,1%	2,72 [1,69;4,37] p<0,0001 13,5%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
HbA _{1c} <7%+ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 52 W	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 W	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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	Interpretation
	OR [95% KI] Absolute Differenz ^a oder MW-Differenz [95% KI]	OR [95% KI], Absolute Differenz ^a oder MW-Differenz [95% KI]	
Gewichtsveränderung			
MW-Differenz in kg 52 W	-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 W	-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 W	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 W	24,78 [3,32;184,77], p=0,0017 7,80%	27,79 [3,74;206,58], p=0,0012 8,70%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
Gewichtsverlust ≥5% 52 W	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 Canagliflozin
Gewichtsverlust ≥5% 104 W	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 Canagliflozin
Blutdruckveränderung			
Systolischer Blutdruck MW-Differenz in mmHg 52 W	-1,98 [-4,04;0,078], p=0,0600	-3,75 [-5,85;-1,65], p=0,0005	Kein Unterschied (100 mg) stat. sign. Vorteil Canagliflozin (300 mg)
Systolischer Blutdruck MW-Differenz in mmHg 104 W	3,30 [-5,59;-1,01], p=0,0049	-3,84 [-6,17;-1,51], p=0,0014	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
Diastolischer Blutdruck MW-Differenz in mmHg 52 W	-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 W	-1,18 [-2,69;-0,32], p=0,1225	-1,47 [-3,01;-0,07], p=0,0614	Kein Unterschied

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	Interpretation
	OR [95% KI] Absolute Differenz ^a oder MW-Differenz [95% KI]	OR [95% KI], Absolute Differenz ^a oder MW-Differenz [95% KI]	
Unerwünschte Ereignisse			
Gesamtrate 52 W	1,17 [0,84;1,64], p=0,3537	1,39 [0,99;1,96], p=0,0601	Kein Unterschied
Gesamtrate 104 W	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 W	0,71 [0,31; 1,63], p=0,4211	0,88 [0,40; 1,94], p=0,7503	Kein Unterschied
Schwerwiegende 104 W	0,91 [0,48;1,71], p=0,7665	0,88 [0,47;1,67], p=0,7039	Kein Unterschied
Studienabbruch aufgrund UE 52 W	0,80 [0,37;1,74], p=0,5738	1,41 [0,70;2,80], p=0,3340	Kein Unterschied
Studienabbruch aufgrund UE 104 W	0,94 [0,47;1,91], p=0,8740	1,71 [0,91;3,21], p=0,0959	Kein Unterschied
Akutes Nierenversagen 52 W	3,04 [0,12;75,00], p=0,4962	3,11 [0,13;76,62], p=0,4880	Kein Unterschied
Akutes Nierenversagen 104 W	2,02 [0,18;22,42], p=0,5665	3,12 [0,32;30,18], p=0,3257	Kein Unterschied
Krankenhausaufenthalt oder verlängerter Krankenhausaufenthalt aufgrund UE 52 W	0,82 [0,33;2,01], p=0,6667	1,03 [0,44;2,42], p=0,9392	Kein Unterschied
Krankenhausaufenthalt oder verlängerter Krankenhausaufenthalt aufgrund UE 104 W	1,07 [0,55;2,08], p=0,8477	0,97 [0,49;1,93], p=0,9387	Kein Unterschied
Weibliche Genitalinfektion 52 W	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 Genitalinfektion 104 W	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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	Interpretation
	OR [95% KI] Absolute Differenz ^a oder MW-Differenz [95% KI]	OR [95% KI], Absolute Differenz ^a oder MW-Differenz [95% KI]	
Männliche Genitalinfektion 52 W	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 Genitalinfektion 104 W	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 W	1,44 [0,63;3,29], p=0,3918	1,58 [0,70;3,58], p=0,2730	Kein Unterschied
Harnwegsinfektionen 104 W	1,68 [0,82;3,42], p=0,1548	1,63 [0,80;3,35], p=0,1804	Kein Unterschied
Osmotische Diurese 52 W	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 W	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 W	2,39 [0,61;9,35], p=0,2096	1,73 [0,41;7,32], p=0,4541	Kein Unterschied
Volumendepletion 104 W	1,78 [0,52;6,15], p=0,3612	1,56 [0,44;5,59], p=0,4941	Kein Unterschied
<p>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</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-C: Ergebnisse zur Lebensqualität (gesamte Studienpopulation)

Endpunkte	Canagliflozin 100 mg vs. Glimepirid	Canagliflozin 300 mg vs. Glimepirid	Interpretation
	MW-Differenz [95% KI]	MW-Differenz [95% KI]	
IWQoL Lite 52 W	3,07 [1,39;4,75], p=0,0004*	1,27 [-0,54;3,08], p=0,17*	stat. sign. Vorteil Cana (100 mg) Kein Unterschied (300 mg)
SF-36v2 Psychische Gesundheit 52 W	0,44 [-0,92;1,80], p=0,52*	0,99 [-0,33;2,31], p=0,14*	Kein Unterschied
SF-36v2 Körperliche Gesundheit 52 W	0,00 [-0,94;0,94], p=1,0*	0,39 [-0,56;1,34], p=0,42*	Kein Unterschied
EQ-5D 52 W	-0,40 [-3,30;2,50], p=0,792*	2,40 [-0,50;5,30], p=0,11*	Kein Unterschied

*Ergebnisse nicht confirmatorisch, Studien nicht ausreichend gepowert für Aussagen zum Endpunkt Lebensqualität, P-Werte nicht auf Basis von individuellen Patientendaten berechnet, z.B. nicht adjustiert für Baseline Werte

EQ-5D=EuroQoL-5D, IWQoL Lite=Impact of Weight on Quality of Life-Lite, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, SF-36=Short Form Health Survey-36, stat. sign.=statistisch signifikant, W=Woche

Für die Subgruppen Alter, Geschlecht und Länder (Regionen) zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Für die Subgruppe Metformin-Dosis zu Baseline (<2500 mg / ≥2500 mg) zeigte sich keine Interaktion zwischen den Subgruppen. Die Metformin-Dosierung zu Baseline hat somit weder einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit, noch auf das Ausmaß des Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber der zVT SU in Kombination mit Metformin.

Die Subgruppe „Alter <55 Jahre und BMI >30“ stellt in der Versorgung des T2DM eine Gruppe mit besonderer Versorgungsrelevanz dar. Diese Patienten haben aufgrund eines frühen Erkrankungsbeginns und der noch langen Diabetesdauer ein hohes Risiko für Folgeerkrankungen. Darüber hinaus wird das Risiko für Sekundärkomplikationen durch das Übergewicht und dem hiermit einhergehenden metabolischem Syndrom weiter deutlich erhöht.

Für die Subgruppe „Alter <55 Jahre und BMI >30“ konnte gezeigt werden, dass jüngere, übergewichtige Patienten von einer Behandlung mit Canagliflozin besonders profitieren. Dies ist dadurch zu erklären, dass Canagliflozin aufgrund seines renalen Wirkmechanismus eine bessere Wirksamkeit bei Patienten mit normaler bzw. nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion besitzt (eGFR ≥60 ml/min/1,73m²). 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 (z. B. Canagliflozin) im Gegensatz zu Therapien auf Basis insulinabhängiger Wirkmechanismen (z. B. SU, DPP-4-Inhibitoren) herleiten lässt. Dementsprechend zeigte sich eine signifikant bessere Blutzuckersenkung und Gewichtsreduktion für diese Patientengruppe. Da es sich jedoch um gleichgerichtete Effekte handelt, sind diese nicht fazitrelevant. Es wird für diese Patientengruppe kein gesonderter Zusatznutzen abgeleitet. Allerdings zeigt diese Patientengruppe u.a. die hohe Relevanz des Endpunktes Senkung des Gewichts.

1.5.1.2 Vergleich Canagliflozin+Metformin vs. Sitagliptin+Metformin

(Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse pro Endpunkt siehe Tabelle 1-D)

Für den medizinischen Zusatznutzen im Hinblick auf Patienten, für die SU nicht in Frage kommt, wurde Sitagliptin als zusätzliche aVT betrachtet (Studie DIA3006, 52 Wochen). Die Studienpopulation entspricht zu über 80% der deutschen Zielpopulation und kann daher für die frühe Nutzenbewertung herangezogen werden, weshalb keine weiteren besonderen Analysemethoden angewendet wurden.

Bei der Studie DIA3006 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte und aktiv kontrollierte, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den vier Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg, Sitagliptin 100 mg und Placebo, 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 betragen je 26 Wochen (Gesamtdauer 52 Wochen).

Mortalität

Es ergab sich kein Unterschied.

Morbidität

Hypoglykämien

Es ergaben sich keine Unterschiede.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})

Es ergab sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin 300 mg**, jedoch kein Unterschied für Canagliflozin 100 mg.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA_{1c}) und den Hypoglykämien*

Es zeigte sich kein Unterschied bei der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und den symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien. Auch bei der HbA_{1c} Zielwerterreichung (<6,5% / <7%) ohne Auftreten einer symptomatischen Hypoglykämie.

Gewichtsveränderung

Es zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin** (Gewichtsveränderung von Studienbeginn bis Woche 52, Gewichtsreduktion von mindestens 10% bzw. 5%).

Blutdrucksenkung

Es zeigte sich für den systolischen und den diastolischen Blutdruck **eine statistisch signifikant bessere Reduktion unter Canagliflozin**.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die schwerwiegenden UE, der UE, welche zu Studienabbruch führten, der Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen, sowie der Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder diesen verlängerte. Bei der Gesamtrate der UE zeigte sich kein Unterschied für Canagliflozin 300 mg, jedoch ein **statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin vs. Canagliflozin 100 mg**.

Bei den Genitalinfektionen (Männer), Harnwegsinfektionen und UEs aufgrund des reduzierten intravaskulären Volumens zeigte sich kein Unterschied. Bei den **Genitalinfektionen (Frauen)** zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin**. Bei den UEs bedingt durch **osmotische Diurese** zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin** vs. Canagliflozin 100 mg und kein Unterschied vs. Canagliflozin 300 mg.

Lebensqualität

Es zeigte sich kein Unterschied bei den Fragebögen SF36v2 und IWQoL-lite.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-D: Ergebnisse der Studie DIA3006

Endpunkte	Canagliflozin 100 mg vs. Sitagliptin OR [95% KI] Absolute Differenz ^a oder MW-Differenz [95% KI]	Canagliflozin 300 mg vs. Sitagliptin OR [95% KI] Absolute Differenz ^a oder MW-Differenz [95% KI]	Interpretation
Mortalität			
Gesamtrate 52 W	0,33 [0,01;8,14], p=0,4984	1,00 [0,06;16,00], p=0,9985	Kein Unterschied
Hypoglykämien			
Hypoglykämien 52 W	1,31 [0,75; 2,27], p=0,3433	1,36 [0,78; 2,35], p=0,2767	Kein Unterschied
Schwere 52 W	0,99 [0,06;15,92], p=0,9954	0,33 [0,01; 8,14], p=0,4984	Kein Unterschied
Symptomatische 52 W	0,83 [0,42;1,64], p=0,5866	0,99 [0,52; 1,91], p=0,9862	Kein Unterschied
Symptomatische und dokumentierte 52 W	1,10 [0,44; 2,75], p=0,8303	1,34 [0,56; 3,21], p=0,5160	Kein Unterschied
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle HbA_{1c}			
Blutzuckerkontrolle HbA _{1c} MW-Differenz 52 W	0,00 [-0,14;0,14], p=0,9785	-0,16 [-0,3;-0,02], p=0,0215	Kein Unterschied (100 mg) Stat. sig Vorteil Canagliflozin (300 mg)
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien			
HbA _{1c} <6,5%, ohne symptomatische Hypoglykämien 52 W	0,84 [0,59; 1,20], p=0,3476	1,14 [0,81; 1,60], p=0,4568	Kein Unterschied
HbA _{1c} <7%, ohne symptomatische Hypoglykämie	0,77 [0,56; 1,06], p=0,1131	1,33 [0,97; 1,83], p=0,0766	Kein Unterschied
Gewichtsveränderung			
MW-Differenz in kg 52 W	-2,16 [-2,73;-1,59], p<0,0001	-2,54 [-3,11;-1,97], p<0,0001	stat. sign. Vorteil Canagliflozin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Canagliflozin 100 mg vs. Sitagliptin OR [95% KI] Absolute Differenz ^a oder MW-Differenz [95% KI]	Canagliflozin 300 mg vs. Sitagliptin OR [95% KI] Absolute Differenz ^a oder MW-Differenz [95% KI]	Interpretation
Gewichtsverlust $\geq 10\%$ 52 W	4,26 [1,73; 10,53], p=0,0017 5,10%	5,47 [2,25; 13,27] p=0,0002 6,90%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
Gewichtsverlust $\geq 5\%$ 52 W	3,33 [2,26; 4,90], p<0,0001 19,40%	4,14 [2,82; 6,08], p<0,0001 24,30%	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
Blutdruckveränderung			
Systolischer Blutdruck MW-Differenz in mmHg 52 W	-2,89 [-4,58;-1,2], p=0,0008	-3,9 [-5,59;-2,21], p<0,0001	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
Diastolischer Blutdruck MW-Differenz in mmHg 52 W	-1,5 [-2,54;-0,46], p=0,0049	-1,63 [-2,67;-0,59], p=0,0023	stat. sign. Vorteil Canagliflozin
Unerwünschte Ereignisse			
Gesamtrate 52 W	1,44 [1,05;1,96], p=0,0233 7,8%	0,92 [0,68;1,25], p=0,6106	stat. sign. Vorteil Sitagliptin (100 mg) Kein Unterschied (300 mg)
Schwerwiegende 52 W	0,82 [0,41;1,66], p=0,5826	0,65 [0,31;1,38], p=0,2633	Kein Unterschied
Studienabbruch aufgrund UE 52 W	1,19 [0,60;2,35], p=0,6153	0,74 [0,34;1,59], p=0,4380	Kein Unterschied
Akutes Nierenversagen 52 W	0,33 [0,01;8,14], p=0,4984	0,33 [0,01;8,16], p=0,4994	Kein Unterschied
Krankenhausaufenthalt oder verlängerter Krankenhausaufenthalt aufgrund UE 52 W	0,87 [0,43;1,77], p=0,7062	0,58 [0,26;1,27], p=0,1725	Kein Unterschied
Weibliche Genitalinfektion 52 W	5,33 [2,19;12,96], p=0,0002 6,60%	5,15 [2,11;12,55], p=0,0003 6,30%	stat. sign. Vorteil Sitagliptin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Canagliflozin 100 mg vs. Sitagliptin OR [95% KI] Absolute Differenz ^a oder MW-Differenz [95% KI]	Canagliflozin 300 mg vs. Sitagliptin OR [95% KI] Absolute Differenz ^a oder MW-Differenz [95% KI]	Interpretation
Männliche Genitalinfektion 52 W	4,56 [0,98;21,26], 0,0532	2,01 [0,37;11,02], 0,4234	Kein Unterschied
Harnwegsinfektion 52 W	1,28 [0,72;2,25], p=0,4003	0,77 [0,41;1,45], p=0,4175	Kein Unterschied
Osmotischer Diurese 52 W	4,55 [1,97;10,50], p=0,0004 6,30%	2,34 [0,95;5,75], p=0,0645	stat. sign. Vorteil Sitagliptin (100 mg) Kein Unterschied (300 mg)
Volumendepletion 52 W	0,56 [0,16;1,94], p=0,3636	0,42 [0,11;1,65], p=0,2147	Kein Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
IWQoL Lite	1,14 [-1,40;3,68], p=0,3798*	0,78 [-1,65;3,21], p=0,5310*	Kein Unterschied
SF-36v2 Psychische Gesundheit	-0,33 [-1,96;1,29], p=0,6846*	-1,04 [-2,66;0,58], p=0,2063*	Kein Unterschied
SF-36v2 Körperliche Gesundheit	0,60 [-0,54;1,75], p=0,3032*	0,43 [-0,71;1,56], p=0,4616*	Kein Unterschied
<p>a) Angabe der absoluten Differenz nur bei stat. sign. Ergebnissen</p> <p>*Ergebnisse nicht konfirmatorisch, Studien nicht ausreichend gepowert für Aussagen zum Endpunkt Lebensqualität, P-Werte nicht auf Basis von individuellen Patientendaten berechnet, z.B. nicht adjustiert für Baseline Werte</p> <p>HbA_{1c}=Glykiertes Hämoglobin, IWQoL Lite=Impact of Weight on Quality of Life-Lite, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, OR=odds ratio, SF-36=Short Form Health Survey-36, stat. sign.=statistisch signifikant, UE=unerwünschtes Ereignis, W=Woche</p>			

1.5.3. AWG A, C, D und E

Wie in den Dossier-Modulen 4 A, C, D und E dargelegt können auf Grund fehlender Daten die Anforderungen an die frühe Nutzenbewertung in Deutschland nicht erfüllt werden. Gleichwohl erfolgt die deskriptive Darstellung des medizinischen Nutzens von Canagliflozin gegenüber der zVT in dem jeweiligen Anwendungsgebiet in den Abschnitten 1.5.5-8.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Canagliflozin Monotherapie	Nein
B	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin	Ja
C	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit einem SU	Nein
D	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin und SU	Nein
E	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere OAD	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. SU=Sulfonylharnstoff, OAD=orale Antidiabetika		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Canagliflozin ist ein oral einzunehmender aktiver Inhibitor des SGLT-2-Transporterproteins am proximalen Tubulus der Niere und verfügt damit über einen *insulinunabhängigen* (d. h. unabhängig von der Insulinverfügbarkeit) Wirkmechanismus, der gegenüber den bisher verfügbaren AD, mit betazytotropen Wirkmechanismus den Vorteil einer effektiven Blutzuckersenkung verbunden mit einem geringen Hypoglykämierisiko bietet. Darüber

hinaus adressiert der SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin direkt eine pathophysiologische Störung beim Typ-2-Diabetes: die erhöhte Glucoserückresorption im proximalen Nierentubulus durch Überexpression von SGLT-2. Grundsätzlich besteht in allen AWG ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Patienten mit T2DM, die wie Canagliflozin eine *insulinunabhängige* Kontrolle des Blutzuckers erlauben, ein geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko haben und gleichzeitig eine moderate Reduktion des Gewichtes und des Blutdrucks bewirken. Durch seinen *insulinunabhängigen* Wirkmechanismus ist Canagliflozin in allen Therapiestadien komplementär zu anderen Wirkprinzipien wirksam und schließt somit eine therapeutische Lücke, die vor allem Patienten betrifft, die mit den bisher verfügbaren AD ihr Therapieziel nicht erreichen können oder die bei ausgeprägter Insulinresistenz im späteren Erkrankungsstadium des T2DM sehr hohe Insulindosen benötigen.

1.5.4. AWG B: Zusatznutzen in Kombination mit Metformin

Im Vergleich zu Glimpirid (DIA3009)

Es ergaben sich keine Unterschiede in Bezug auf die Mortalität.

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 Glimpirid, da es sich um eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen handelt.

Für die Therapie des T2DM entscheidende gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die dokumentierten und symptomatischen Hypoglykämien bei gleichbleibender HbA_{1c}-Senkung nach 52 Wochen und einem Vorteil bei der HbA_{1c}-Senkung nach 104 Wochen**. Hieraus wird ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Canagliflozin abgeleitet.

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung zeigte sich sowohl kurz- als auch langfristig eine **statistisch signifikante und klinisch relevante Gewichtsreduktion** im Vergleich zu einer Gewichtszunahme unter SU (Gesamtreduktion, Reduktion von >5% und >10%). Dabei sind etwa 2/3 des Gewichtsverlustes (aus Analyse der Studienpopulation) auf den Verlust von Fettgewebe (inklusive Reduktion des viszeralen Fettgewebes) zurückzuführen. Weitere Analysen der Studienpopulation zeigen, dass weitere gewichtsrelevante Parameter reduziert werden konnten, dazu gehörten der BMI und der Hüftumfang. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Canagliflozin für den Endpunkt Gewichtsveränderung. Canagliflozin unterstützt damit den Patienten beim Erreichen eines wichtigen und patientenrelevanten Ziels, der Reduktion des Körpergewichtes.

Es zeigte sich eine **statistisch signifikant stärkere Senkung des systolischen Blutdruckes** bei einer Behandlung mit Canagliflozin im Vergleich zu Glimpirid. Die Senkung des Blutdrucks könnte ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Folgeschäden sein. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** in Bezug auf die Blutdrucksenkung für Canagliflozin.

Der Zusatznutzen von Canagliflozin wird nicht durch das Nebenwirkungsprofil (z. B. durch Genitalinfektionen) eingeschränkt. Die auftretenden Nebenwirkungen können mit gängigen Behandlungsmethoden therapiert werden.

Da keine Lebensqualitätsdaten zur deutschen Zielpopulation vorliegen, kann keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden.

Im Folgenden wird zusammenfassend der Zusatznutzen und dessen Wahrscheinlichkeit dargestellt (Tabelle 1-E):

Tabelle 1-E: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Glimepirid (DIA3009)

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

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergibt sich ein **Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin+Glimepirid. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird auf Beleg festgesetzt, da die im IQWiG Methodenpapier 4.1 beschriebenen Kriterien für die Ableitung eines Belegs aus einer vorhandenen Studie erfüllt werden.

Im Vergleich zu Sitagliptin (DIA3006)

Es ergaben sich keine Unterschiede in Bezug auf die Mortalität.

Es ergaben sich keine Unterschiede für eine der beiden Behandlungsoptionen bezüglich der Hypoglykämien.

Für die Therapie des T2DM entscheidende gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle konnte kein Unterschied in Bezug auf die symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien festgestellt werden, jedoch zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin 300 mg** in Bezug auf die HbA_{1c}-Senkung. Aus der HbA_{1c} Senkung allein wird jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung und bei der Gewichtsreduktion (>5% / 10%) zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin**. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Canagliflozin. Canagliflozin unterstützt so den Patienten beim Erreichen eines wichtigen und patientenrelevanten Ziels, der Reduktion des Körpergewichtes.

Auch bei der Blutdrucksenkung zeigte sich sowohl für den systolischen, als auch für den diastolischen Blutdruck ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin**. Die Senkung des Blutdrucks könnte ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden sein. Daraus ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für Canagliflozin.

Der Zusatznutzen von Canagliflozin wird nicht durch das Nebenwirkungsprofil (z. B. durch Genitalinfektionen) eingeschränkt. Die auftretenden Nebenwirkungen können mit gängigen Behandlungsmethoden therapiert werden.

Es zeigten sich keine Unterschiede für den Endpunkt Lebensqualität (SF36v2 und IWQoL-lite).

Im Folgenden wird zusammenfassend der Zusatznutzen und dessen Wahrscheinlichkeit dargestellt (Tabelle 1-F):

Tabelle 1-F: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Sitagliptin (DIA3006)

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Gewichtsveränderung	Beträchtlich	Beleg
Blutdrucksenkung	Gering	Beleg
Unerwünschte Ereignisse	Kein Schaden	Beleg

1.5.5. AWG A: Monotherapie

Das AWG A befasst sich mit dem Nutzen und Zusatznutzen der Canagliflozin-Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit der zVT SU bei Patienten mit T2DM, bei denen eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. Laut dem Behandlungsalgorithmus der deutschen Therapieleitlinien für T2DM werden bei einer Metformin-Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen SU und andere OAD als Wirkstoffe der zweiten Wahl empfohlen.

Canagliflozin ist als eingeschränkte medikamentöse Erstlinientherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist, zugelassen. Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Monotherapie auf Basis der in der Zulassungsstudie DIA3005 prädefinierten primären Endpunkte wurde für Canagliflozin bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung bestätigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In dem AWG A liegen zwei placebokontrollierte Studie DIA3005 und TA-7284-05 vor, die jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können, da die Studien nicht bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit durchgeführt wurden. In der Studie DIA3005 wurden Patienten ungeachtet einer Metformin-Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen eingeschlossen und Metformin war als Notfall-Medikation vorgesehen. In der Studie TA-7284-05 war Metformin-Unverträglichkeit bzw. -Gegenanzeigen nicht Teil der Einschlusskriterien.

Unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils von SU, dem therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien, welche wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können, sowie der Zusammenschau der Ergebnisse aus einem narrativen Vergleich (siehe auch Modul 4A, Abschnitt 4.4.2) einer Canagliflozin Monotherapie gegenüber der zVT SU, sieht Janssen-Cilag einen Vorteil von Canagliflozin gegenüber SU.

Auf Basis der Studien DIA3005 und TA-7284-05 zeigen sich für die Canagliflozin Monotherapie im narrativen Vergleich zur Behandlung mit der zVT SU folgende Ergebnisse (siehe auch Modul 4A, Abschnitt 4.4.2):

- Die **Blutzuckersenkung** gegenüber Placebo, gemessen an der Veränderung des HbA_{1c} im Vergleich zu Baseline betrug für Canagliflozin -1,03% (100 mg einmal täglich, TA-7284-05), -0,91% (100 mg einmal täglich, DIA3005) bzw. -1,16% (300 mg einmal täglich, DIA3005) und -1,01% für SU. Canagliflozin und SU senken also den Blutzucker in der Monotherapie gleichermaßen; numerische Unterschiede können als klinisch unbedeutend angesehen werden.
- Für das Auftreten von **Hypoglykämien** wird für SU ein Odds Ratio (OR) von 6,13–6,75 zugunsten von Placebo berichtet. Die Daten der Studie DIA3005 (100 mg und 300 mg Canagliflozin, einmal täglich) zeigen ein OR von 1,39 und 1,17 zugunsten von Placebo, die der Studie TA-7284-05 (100 mg Canagliflozin, einmal täglich) ergeben ein OR von 1,03 ebenfalls zugunsten von Placebo. Es liegt also ein deutlich geringeres Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien unter Canagliflozin Behandlung als unter SU Behandlung vor.
- Für das Auftreten von **Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA_{1c}** lässt sich ein Vorteil für Canagliflozin gegenüber SU ableiten, da unter Canagliflozin Behandlung weniger Hypoglykämien bei gleichwertiger (100 mg Canagliflozin) oder sogar besserer (300 mg Canagliflozin) Blutzuckerkontrolle auftraten.
- Für **Gewichtsveränderungen** wurde für SU eine Zunahme von ~+2,7 kg unter SU Behandlung festgestellt, wohingegen eine Canagliflozin-Behandlung mit einer Abnahme von ~-3,0 kg (100 mg einmal täglich, TA-7284-05), ~-2,8 kg (100 mg einmal täglich, DIA3005) bzw. 3,9 kg (300 mg einmal täglich, DIA3005) assoziiert war. Dabei zeigte sich eine Reduktion des Bauchumfangs um 2,01 cm (100 mg) bzw. 2,75 cm (300 mg). Damit besteht ein Vorteil von Canagliflozin gegenüber SU in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezug auf die Entwicklung des Körpergewichtes. Canagliflozin unterstützt so den Patienten beim Erreichen eines wichtigen und patientenrelevanten Ziels, der Reduktion des Körpergewichtes.

- Der systolische **Blutdruck** wurde um 3,52 mmHg (100 mg einmal täglich, TA-7284-05), 3,14 mmHg (100 mg einmal täglich, DIA3005) bzw. 5,52 mmHg (300 mg einmal täglich, DIA3005) unter Canagliflozin gesenkt, während er unter SU nur um 0,9 mmHg gesenkt wurde. Der diastolische Blutdruck wurde unter SU nur um 0,7 mmHg gesenkt, während die Patienten, die mit Canagliflozin behandelt wurden eine diastolische Blutdrucksenkung von 2,86 mmHg (100 mg einmal täglich, TA-7284-05), 1,17 mmHg (100 mg einmal täglich, DIA3005) bzw. 2,57 mmHg (300 mg einmal täglich, DIA3005) gemessen wurde. In Bezug auf eine erwünschte Blutdrucksenkung ist eine Behandlung mit Canagliflozin einer Behandlung mit SU vorzuziehen.

Die Ergebnisse eines narrativen Vergleiches von Canagliflozin in der Monotherapie im Vergleich zu der zVT SU-Monotherapie zeigen für die Endpunkte Auftreten von Hypoglykämien, gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle sowie Gewichtsveränderung und Blutdrucksenkung einen Vorteil. Canagliflozin weist eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit bezogen auf die Blutzuckersenkung bei einer geringeren Hypoglykämierate auf.

Aufgrund des Sicherheits- und Nebenwirkungsprofils und der guten Verträglichkeit von Canagliflozin, insbesondere des geringen Risikos des Auftretens von Hypoglykämien und des therapeutischen Gewichtsverlustes, kann eine hohe Akzeptanz und Adhärenz beim Patienten erwartet werden. Dies trägt wesentlich dazu bei, die persönlichen Therapieziele, z. B. Blutzuckersenkung, Management des eigenen Gewichtes und Verbesserung des Wohlbefindens des Patienten zu erreichen. Aus den genannten Gründen ist aus Sicht von Janssen-Cilag eine Monotherapie mit Canagliflozin einer SU-Monotherapie vorzuziehen.

1.5.6. AWG C: Kombinationstherapie mit einem SU

Das AWG C befasst sich mit dem Nutzen und Zusatznutzen der Kombinationstherapie Canagliflozin mit einem SU gegenüber einer Behandlung mit der zVT SU in Kombination mit Metformin bei Patienten mit T2DM, bei denen der Blutzucker durch SU zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Für Canagliflozin in Kombination mit SU wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen von Canagliflozin+SU gegenüber Placebo+SU als belegt gilt.

Zu AWG C lag eine relevante placebokontrollierte Studie DIA3010 vor. Zur Darstellung des Zusatznutzens ist ein indirekter Vergleich notwendig, der Daten von Patienten im AWG C in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Studie DIA3010 nutzt. Da nur 14 Patienten der Zielpopulation entsprachen, ist die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleiches zu gering, um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Des Weiteren ist bei binären Endpunkten mit geringer Eintrittswahrscheinlichkeit (z. B. Hypoglykämien oder schwerwiegende UE) mit keinem Ereignis zu rechnen, weshalb keine aussagekräftigen Analysen durchgeführt werden können.

Zudem liegen im AWG C, Kombinationstherapie mit SU, voraussichtlich keine Studien zur zVT SU in Kombination mit Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit SU und Placebo, den für einen indirekten Vergleich anhand der Studie DIA3010 benötigten Brückenkompator, vor. In einem vorherigen Nutzendossier im gleichen AWG wurde im Oktober 2012 eine bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche zur zVT durchgeführt. Es wurden zwei Studien zur zVT identifiziert: DeFronzo und Goodman (1995), sowie Goldstein et al. (2003). Der G-BA entschied jedoch, dass die oben genannten Studien nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden können. Da demnach zum einen die statistische Aussagekraft für einen indirekten Vergleich zu gering ist, zum anderen voraussichtlich keine Studien zur zVT vorliegen, wurde auf die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von SU+Canagliflozin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT im AWG C liegen aus den oben ausgeführten Gründen nicht vor.

Der Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT SU+Metformin kann nicht dargestellt werden.

1.5.7. AWG D: Kombinationstherapie mit Metformin und SU

Im vorliegenden AWG werden Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit manifestem T2DM betrachtet, die unter einer Behandlung mit Metformin in Kombination mit SU, auf der Basis einer Ernährungs- und Bewegungstherapie, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. In dieser Therapiesituation wird gemäß der Leitlinien in der Regel eine Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD empfohlen. Allerdings kann in diesen Fällen auch eine Dreifachkombination mit OAD zur Anwendung kommen, die einige Nachteile der Insulintherapie vermeidet.

Für Canagliflozin in einer oralen Dreifachkombination wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt, weshalb der medizinische Nutzen von Canagliflozin+Metformin+SU gegenüber Placebo+Metformin+SU als belegt gilt.

Im AWG D liegen zwei Studien (DIA3002 und DIA3010) zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor, die nicht unmittelbar für die Nutzenbewertung im vorliegenden Nutzendossier herangezogen werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da es sich bei DIA3002 und DIA3010 um placebokontrollierte Studien handelt, ist für die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Humaninsulin in Kombination mit Metformin ein indirekter Vergleich über den Brückenkompator Metformin in Kombination mit SU notwendig. Es wurden außerdem Studien, welche Insulinanaloga in Kombination mit Metformin untersuchten, in die Recherche für einen indirekten Vergleich eingeschlossen. Es konnten keine relevanten Studien, die die zVT Metformin+Insulin mit einer Kombinationstherapie aus Metformin+SU vergleichen, im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert werden. Aus diesem Grund wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Es liegen somit keine Nachweise für einen Zusatznutzen von Canagliflozin gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Der Zusatznutzen von Canagliflozin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Humaninsulin in Kombination mit Metformin kann nicht dargestellt werden

Aufgrund der Nachteile bzw. des Nebenwirkungsprofils von Insulin (Gewichtszunahme, Hypoglykämien und komplexe Anwendung) ist eine Insulintherapie nicht für alle Patienten gleichermaßen geeignet. Eine Insulintherapie ist insbesondere bei Patienten mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten oder bei Patienten, bei denen eine weitere Gewichtszunahme und / oder Hypoglykämien unbedingt vermieden werden sollte, zu vermeiden; eine Behandlung mit einem zusätzlichen OAD ist vorzuziehen. Canagliflozin kann aufgrund seines Wirkmechanismus auch noch bei einer stark ausgeprägten Insulinresistenz bzw. nur geringer körpereigener Insulinverfügbarkeit eingesetzt werden. Es senkt den Blutzucker effektiv ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko und induziert gleichzeitig eine therapeutische Gewichtsreduktion. Deshalb wird bei den o.g. Patienten ein Vorteil für Canagliflozin in der Dreifachkombination mit Metformin+SU gegenüber Metformin+Insulin gesehen.

1.5.8. AWG E: Kombinationstherapie mit Insulin, mit oder ohne weitere AD

Das AWG E befasst sich mit dem Nutzen und Zusatznutzen der Canagliflozin-Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere AD, bei T2DM Patienten, bei denen Insulin mit oder ohne weitere OAD den Blutzucker zusammen mit Diät und Bewegung nicht mehr ausreichend kontrolliert. Die vom G-BA für das AWG E bestimmte zVT ist Humaninsulin in Kombination mit Metformin, ggf. nur Humaninsulin (wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich).

Für Canagliflozin wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko Verhältnis in diesem AWG auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt. Aus der laufenden CANVAS Studie DIA3008 liegt ein Zwischenbericht nach 18 Wochen (Canagliflozin in Kombination mit Insulin bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko oder vorangegangenen kardiovaskulärem Ereignis) vor, der jedoch für die Nutzenbewertung aufgrund der zu kurzen Beobachtungsdauer (≤ 24 Wochen) und der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nichtzulassungskonformen fixen Insulindosis bis einschließlich Woche 18 nicht herangezogen werden kann. Weiterhin liegen erste Auswertungen derselben Studienpopulation nach 52 Wochen vor, die den medizinischen Nutzen bestätigen und im Nachfolgenden dargestellt werden:

Auf Basis der laufenden CANVAS-Studie zeigt Canagliflozin in Kombination mit Insulin bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (>2 kardiovaskuläre [cardiovascular, CV] Risikofaktoren) oder vorangegangenen kardiovaskulären Ereignissen folgende Zwischenergebnisse nach 52 Wochen (Poster präsentiert beim IDF-Kongress 2013, näheres siehe Modul 4E, Abschnitt 4.4.2)

- Die **Blutzuckersenkung** gegenüber Placebo gemessen am HbA_{1c} im Vergleich zum Ausgangswert zeigt eine signifikante Reduktion unter Canagliflozin 100 mg um 0,7%, unter Canagliflozin 300 mg 0,81% versus Placebo.
- Der **Gewichtsverlust** unter der Behandlung mit Canagliflozin betrug trotz des Kombinationspartners Insulin 2,5 kg (100 mg), bzw. 3,2 kg (300 mg) gegenüber Placebo.
- Der **Blutdruck** wurde unter beiden Canagliflozin-Dosierungen gesenkt.
- Die Canagliflozin-Behandlung war mit einer geringfügig höheren Hypoglykämierate im Vergleich zu Placebo verbunden, das Vorkommen schwerer Hypoglykämien war jedoch in allen Behandlungsarmen gering.

Zusätzlich ist eine weitere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Studie bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko (≥ 2 CV-Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis zum Zeitpunkt der Dossiererstellung initiiert (CANVAS-R). Die Studie wird den Einfluss von Canagliflozin zusätzlich zu einer Blutzucker-senkenden und einer kardiovaskulären Therapie auf den Verlauf einer Albuminurie, ein wichtiger Risikomarker für das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie und für das Auftreten einer Nierenschädigung, untersuchen. Die Ergebnisse sind ereignis getrieben und lassen sich nicht exakt vorhersagen. Mit ersten Ergebnissen wird gegen Ende 2017 gerechnet.

Ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere OAD kann nicht dargestellt werden.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Canagliflozin ist bei T2DM Patienten zur Blutzuckerkontrolle als Monotherapie zugelassen, bei denen Diät und Bewegung alleine zur Blutzuckerregulation nicht ausreicht und Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeige als ungeeignet erachtet wird. Außerdem ist Canagliflozin als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren, zugelassen.

AWG A: Canagliflozin Monotherapie

Die Zielpopulation für Canagliflozin im AWG A sind erwachsene T2DM Patienten, bei denen der Blutzucker mit Diät und Bewegung alleine nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann und eine Anwendung von Metformin als Mittel erster Wahl in der zweiten Stufe des Therapiealgorithmus gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.

AWG B: Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin

Die Zielpopulation in AWG B umfasst T2DM Patienten, die mit Metformin als Monotherapie nicht ausreichend behandelt werden können und nach NVL die Gabe von zwei OAD in Kombination, angezeigt ist. Diese ist die letztmögliche Eskalationsstufe bevor die Patienten mit Insulin therapiert werden.

Bei einem Teil dieser Patientenpopulation kommt SU aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Frage. Für diese werden z. B. DPP-4-Inhibitoren empfohlen.

AWG C: Canagliflozin als Kombinationstherapie mit einem SU

Die Zielpopulation im AWG C umfasst erwachsene Patienten, die mittels Diät und Bewegung und einem ersten OAD den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren können, und bei denen gemäß NVL eine Kombination aus Diät, Bewegung und einer Kombinationstherapie aus SU und einem weiteren OAD, angezeigt ist.

AWG D: Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin und SU

Die Zielpopulation im AWG D umfasst die erwachsenen T2DM Patienten, die mit der Kombinationstherapie aus Metformin und einem SU den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren können, eine Insulin-Therapie auf Grund des erhöhten Hypoglykämierisikos und einer einhergehenden Gewichtszunahme unter Insulin nicht in Frage kommt (z. B. Berufskraftfahrer) und statt dessen ein weiteres OAD angewendet werden muss.

AWG E: Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere OAD

Die Zielpopulation im AWG E umfasst erwachsene T2DM Patienten, die mit Insulin (mit oder ohne weitere OAD) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren können und deshalb ein weiteres AD benötigen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die weiterhin ausgeprägte kardiovaskuläre Gefährdung und insbesondere die Progression des T2DM trotz antidiabetischer Behandlung verdeutlichen, dass weiterhin Optimierungsbedarf im Behandlungsmanagement des T2DM besteht.

In der Therapie des T2DM ist neben Gewichtsreduktion und körperlicher Aktivität die Behandlung mit OAD von besonderer Bedeutung, um langfristig die Blutzuckerkontrolle zu verbessern und Folgeerkrankungen zu minimieren. Bedingt durch die progressive Störung der Betazellfunktion im Rahmen des T2DM, sinkt die Fähigkeit zur Blutzuckerkontrolle insbesondere der insulinabhängigen Therapien (z. B. SU, DPP-4-Inhibitoren), so dass eine von den Betazellen des endokrinen Pankreas unabhängige Therapie sinnvoll ist. Darüber hinaus können bei den bisherigen Therapieoptionen schwerwiegende Nebenwirkungen, wie z. B. Hypoglykämien und eine ausgeprägte Gewichtszunahme, die wiederum mit einem erhöhten Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen verbunden ist, auftreten.

Canagliflozin ist ein oral einzunehmender Inhibitor des SGLT-2-Transporterproteins am proximalen Tubulus der Niere und verfügt über einen *insulinunabhängigen* Wirkmechanismus, der gegenüber den bisher verfügbaren AD, mit betazyotropen Wirkmechanismus den Vorteil einer effektiven Blutzuckersenkung sowie eines geringen

intrinsischen Hypoglykämierisikos aufweist und gleichzeitig eine moderate Reduktion des Gewichtes und Blutdrucks bewirkt.

Blutzuckersenkung unter Vermeidung von Hypoglykämien

Die NVL sieht zur Vermeidung von Folgekomplikationen das Erreichen eines HbA_{1c}-Korridors zwischen 6,5-7,5% vor. Die Therapie sollte patientenindividuell nach der Patientenpräferenz, dem Alter, Komorbiditäten und einer Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bestimmter Wirkstoffe erfolgen. Eine HbA_{1c}-Absenkung sollte durch Arzneimittel erreicht werden, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (wie z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist.

Jede Hypoglykämie wirkt sich negativ auf den Gesundheitszustand des Patienten aus. Die Symptome reichen je nach Ausprägung von Kopfschmerzen über Krampfanfälle, Lähmungen zu Somnolenz, hypoglykämischer Schock, und Koma. Hypoglykämien bergen sowohl ein direktes als auch, durch Unfälle verursachtes, indirektes Mortalitätsrisiko. Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und bereits nachgewiesenen makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für weitere kardiovaskuläre Ereignisse dar. Darüber hinaus bestehen negativen Auswirkungen von hypoglykämischen Episoden auf die Lebensqualität von T2DM-Patienten. Berufsausübung, Produktivität, und vielerlei Aktivitäten des täglichen Lebens sind betroffen. Hypoglykämien haben maßgeblichen Einfluss auf die Fahrtauglichkeit und die Arbeitsfähigkeit.

Aufgrund seines insulinunabhängigen Wirkmechanismus lässt sich mit Canagliflozin der Blutzucker ohne erhöhtes Auftreten von Hypoglykämien effektiv kontrollieren.

Gewichtsreduktion

Eine Gewichtsabnahme verbessert die Glykämiekontrolle und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bereits eine geringe Gewichtsabnahme (5-10%) trägt spürbar zur besseren Glykämiekontrolle bei. Besonders wichtig ist die Reduzierung des endokrin aktiven viszeralem Fettgewebe. Der Gewichtsverlust und die verbesserte Fitness wirken sich positiv auf die Mobilität bei übergewichtigen Patienten mit T2DM aus. Die NVL beschreibt als Orientierungsgröße eine Gewichtsabnahme von 5% bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 27 bis 35 kg/m² und eine Gewichtsabnahme von >10% bei einem BMI >35 kg/m². Der Erfolg bei der Gewichtsreduktion hängt entscheidend von der Pharmakotherapie ab.

Während SU und Insuline eine Gewichtszunahme begünstigen, führt die insulinunabhängige Stoffklasse der SGLT-2-Inhibitoren wie Canagliflozin zu einer signifikanten therapeutischen Gewichtsreduktion, was insbesondere bei übergewichtigen Patienten (BMI >30) eine hohe therapeutische Relevanz hat.

In Bezug auf die Gewichtsreduktion haben besonders Patienten im Alter <55 Jahre und einem BMI >30 aufgrund eines frühen Erkrankungsbeginns und der 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. Aus diesem Grund ist die optimale Versorgung dieser Subgruppe besonders relevant.

Blutdrucksenkung

Bluthochdruck führt insbesondere bei T2DM-Patienten zu einer gesteigerten kardiovaskulären Mortalität und erhöhten Inzidenz von Schlaganfall, koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Eine Absenkung des systolischen Blutdrucks zwischen 2 und 5 mmHg senkt bereits signifikant die kardiovaskuläre Mortalität. Die Blutdrucksenkung ist daher ein wesentliches Therapieziel. Die Deutsche Hochdruckliga fordert für alle T2DM-Patienten mit Bluthochdruck eine intensive Behandlung mit Allgemeinmaßnahmen wie u. a. einer Gewichtsreduktion. Die antihypertensive Therapie bei T2DM-Patienten wird als besonders schwierig beschrieben und kann häufig eine Kombination von zwei oder mehr antihypertensiven Wirkstoffen erfordern.

Eine moderate Senkung des Blutdrucks, wie sie durch Canagliflozin erreicht wird, kann daher einen wertvollen Beitrag zur Erreichung der individuellen Therapieziele leisten.

Insulinunabhängiger Wirkmechanismus

Im Krankheitsverlauf des T2DM kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung der pankreatischen Inselzellfunktion und peripherer Insulinresistenz. Daher kann es bei Substanzen, die den Blutzucker über eine Stimulation der Insulinausschüttung senken, mit längerer Erkrankungsdauer zu einem Wirkungsverlust kommen. Die Insulinresistenz kann oft nur durch höhere Insulindosen überwunden werden, was wiederum das Risiko für Gewichtszunahmen und Hypoglykämien steigert (Circulus vitiosus).

Canagliflozin deckt den therapeutischen Bedarf bei Patienten, welche aufgrund einer Insulinresistenz bzw. geringer Insulinverfügbarkeit ein Arzneimittel mit einem neuartigen, *insulinunabhängigen* Wirkmechanismus benötigen.

Im Folgenden werden für jedes AWG die Nachteile der bestehenden Therapieoptionen beschrieben und der therapeutische Bedarf definiert.

AWG A: Monotherapie (zVT SU)

Aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikation kann Metformin im AWG A nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Als alternative Monotherapie kommen SU in Frage. Aufgrund des nachteiligen Wirkmechanismus der SU (Wirksamkeit abhängig von Insulinverfügbarkeit, erhöhtes Hypoglykämie-Risiko, Gewichtszunahme) besteht im AWG A ein therapeutischer Bedarf für Canagliflozin, welches diese Nebenwirkungen nicht aufweist. Andere verfügbare Therapieoptionen sind entweder nur noch in Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnungsfähig (Glitazone, Glinide), rufen gastrointestinale Nebenwirkungen hervor, die zu einer mangelnden Therapieadhärenz führt (Alpha-Glucosidasehemmer, GLP-1--Agonisten) oder sind auch von der Insulinverfügbarkeit abhängig (DPP-4-Inhibitoren).

AWG B: Kombinationstherapie mit Metformin (zVT SU+ Metformin und zusätzliche aVT Sitagliptin+Metformin)

Patienten, deren Blutzucker unter Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann, erhalten als nächste Stufe in der Therapieeskalation SU (wenn dies nicht der Fall ist, ggf. DPP-4-Inhibitoren, aVT). Zu den in AWG A beschriebenen Nachteilen des SU kommt in Kombination mit Metformin eine möglicherweise erhöhte kardiovaskuläre Mortalität hinzu. Die eingeschränkte Anwendbarkeit der anderen OAD gilt wie oben beschrieben. Analog ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für Canagliflozin, welches die Nebenwirkungen von SU nicht aufweist.

AWG C: Kombinationstherapie mit SU(zVT Metformin+SU)

Patienten, die unter einer SU-Monotherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle aufweisen, erhalten als dritte Stufe der Therapie eine Insulinbehandlung oder eine orale Zweifachkombinationstherapie. Metformin als Kombinationspartner zu SU kommt für diese Population oft nicht infrage, da Patienten, die zuerst mit SU behandelt werden, zumeist eine Metformin-Unverträglichkeit aufweisen. Die Nachteile der anderen AD treffen auch in diesem AWG zu. Es besteht ein therapeutischer Bedarf für Canagliflozin, da unter SU der Blutzucker nicht mehr ausreichend kontrolliert wird, Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten nicht gegeben werden kann und Insulin für diese Patienten noch nicht angezeigt ist.

AWG D: Kombinationstherapie mit Metformin und SU (zVT Metformin+Humaninsulin)

Das AWG D schließt Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (vorbehandelt mit Metformin und SU) ein. Diese Patienten können mit einer oralen Dreifachkombination aus OAD oder einer Insulintherapie behandelt werden. Aufgrund der Nachteile bzw. des Nebenwirkungsprofils von Insulin (Gewichtszunahme, Hypoglykämien und komplexe Anwendung) ist diese Therapieform nicht für alle Patienten gleichermaßen geeignet. Es besteht ein therapeutischer Bedarf für Canagliflozin insbesondere bei Patienten, bei denen eine Insulintherapie aus berufsbedingten Gründen vermieden werden soll (z. B. Berufskraftfahrer), bei Patienten mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten oder bei Patienten, bei denen eine weitere Gewichtszunahme und / oder Hypoglykämien unbedingt zu vermeiden sind.

AWG E: Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere AD (zVT Metformin+Humaninsulin)

Patienten, deren Blutzucker unter Insulin bzw. Insulin+OAD nicht ausreichend kontrolliert werden kann, benötigen eine Therapie wie Canagliflozin die auch in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des T2DM eingesetzt werden kann und den Nachteilen von Insulin entgegen wirkt und ggf. Insulin einspart.

In jedem AWG des T2DM besteht ein therapeutischer Bedarf für neue *insulinunabhängige* Behandlungsstrategien, welche wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken bzw. kontrollieren können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Canagliflozin Monotherapie	221.328-357.802
B	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin	373.968-604.562
C	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit einem SU	15.264-24.676
D	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin und SU	34.344-55.521
E	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika	165.050-266.821

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
SU=Sulfonylharnstoff, OAD=orale Antidiabetika

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Canagliflozin-Monotherapie	gesamte GKV-Zielpopulation	Kein Zusatznutzen	221.328-357.802
B	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin (vs. <i>Metformin+Sulfonylharnstoff [Glimepid]</i>)	gesamte GKV-Zielpopulation	Beträchtlicher Zusatznutzen	373.968-604.562
B	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin (vs. <i>Metformin+Sitagliptin</i>)	Patienten, für die eine Behandlung mit SU nicht in Frage kommt: gesamte GKV-Zielpopulation ^b	Geringer Zusatznutzen	373.968-604.562
C	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit einem SU	gesamte GKV-Zielpopulation	Kein Zusatznutzen	15.264-24.676
D	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin und SU	gesamte GKV-Zielpopulation	Kein Zusatznutzen	34.344-55.521
E	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika	gesamte GKV-Zielpopulation	Kein Zusatznutzen	165.050-266.821
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b:Für Patienten im AWG B, für die eine Behandlung mit SU nicht in Frage kommt, ist die Behandlung mit Metformin+DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin) als zusätzliche alternative Vergleichstherapie anzusehen (siehe Abschnitt 1.4). Die Größe dieser Patientengruppe ist auf Grund ihrer Heterogenität und des Fehlens von belastbaren Daten nicht genau bestimmbar. Es wurde deshalb die gesamte GKV-Zielpopulation zugrunde gelegt. Infolgedessen ist von einer Überschätzung der Prävalenz dieser Zielpopulation auszugehen.</p> <p>SU=Sulfonylharnstoff, GKV=gesetzliche Krankenversicherung</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Canagliflozin-Monotherapie	Canagliflozin 100 mg (Invokana® 100 mg Filmtabletten) 837,35 € Canagliflozin 300 mg (Invokana® 300 mg Filmtabletten) 1.239,21 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 0,75 € gesamt: 838,10-1.239,96 € ^d	185.494.996,80- 443.660.167,92 € ^g
B	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin	Canagliflozin: 100 mg ^b : 837,35 € 300 mg ^c : 1239,21 € Metformin: 66,35 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 0,75 € gesamt: 904,45 €-1.306,31 € ^d	338.235.357,60- 789.745.386,22 € ^g
C	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit einem SU (Glimepirid)	Canagliflozin: 100 mg ^b : 837,35 € 300 mg ^c : 1.239,21 € Glimepirid: 48,87 € zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 40,75 € Gesamt: 926,97- 1328,83 € ^d	14.149.270,08- 32.790.209,08 €
D	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin und einem SU (Glimepirid)	Canagliflozin: 100 mg ^b : 837,35 € 300 mg ^c : 1.239,21 € Metformin: 66,35 € Glimepirid: 48,87 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 40,75 € Gesamt: 993,32- 1395,18 € ^d	34.114.582,08- 77.461.788,78 € ^g

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

E	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne weitere OAD)	Canagliflozin-Gesamtkosten in der günstigsten und teuersten Kombination inklusive der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen: 4.460,81-7.676,60 € ^{g, h} 4.395,26-8.737,16 € ^{f, h}	237.619.047,52-622.907.760,94 € ^g 234.012.705,02-717.234.320,86 € ^f
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: entspricht Invokana® 100 mg Filmtabletten</p> <p>c: entspricht Invokana® 300 mg Filmtabletten</p> <p>d: Diese Spanne ergibt sich aus den Kosten für eine Behandlung mit Canagliflozin 100 mg (ggf. + weitere AD im AWG) und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen einerseits sowie der Behandlung mit Canagliflozin 300 mg (ggf. + weitere AD im AWG) zuzüglich den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen andererseits.</p> <p>e: Werte berechnet mit einer täglichen Erhaltungsdosis (DDD) von 40 I.E. Insulin pro Tag parenteral</p> <p>f: Werte berechnet mit einer gemäß Fachinformation berechneten Spanne basierend auf einem durchschnittlichen Insulinbedarf von 0,5-1 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht und Tag bei einem Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009)</p> <p>g: Diese Spanne ergibt sich aus den Kosten für eine Behandlung der kleinstmöglichen Population mit Canagliflozin 100 mg einerseits und der Behandlung der größtmöglichen Population mit Canagliflozin 300 mg andererseits.</p> <p>h: Als weitere OAD zu Canagliflozin kombiniert mit Insulin wurden Metformin und/ oder Glimepirid und/ oder Sitagliptin berücksichtigt. Die untere Grenze der Spanne für die Gesamtkosten errechnet sich aus der Kombinationsmöglichkeit, für die sich unter Berücksichtigung der Arzneimittelkosten und der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der günstigste Preis ergibt.</p> <p>AD=Antidiabetika, AWG=AWG, DDD=Defined daily dose /tägliche Erhaltungsdosis, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, I.E.=Internationale Einheiten, OAD=orale Antidiabetika, SU=Sulfonylharnstoff</p>			

Die Jahrestherapiekosten pro Patient wurden als Arzneimittel nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte zuzüglich der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berechnet. Die Angaben beruhen mit Ausnahme der Preise von Canagliflozin auf der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15.01.2014 und den Kosten, die der G-BA für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln mit dem Stand vom 23.01.2014 berücksichtigt hat.

Für Canagliflozin 100 mg (Invokana® 100 mg Filmtabletten) ergaben sich im AWG Monotherapie Jahresgesamtkosten pro Patient von 838,10 € pro Jahr und für 300 mg (Invokana® 300 mg Filmtabletten) von 1.239,96 € pro Jahr.

Es liegen derzeit für Deutschland keine belastbaren Daten zu den jeweiligen Anteilen der Patienten vor, die 100 mg oder 300 mg Canagliflozin erhalten. Die mittlere tägliche Erhaltungsdosis (DDD) für Canagliflozin wurde von der World Health Organisation (WHO) noch nicht festgelegt. Deshalb wurde in allen AWG eine Spanne der Jahrestherapiekosten pro

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patient mit einer DDD von Canagliflozin in Höhe von 100 mg oral als Untergrenze und von 300 mg oral als Obergrenze (838,10 €- 1.239,96 €) dargestellt.

Durch Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Größe der Zielpopulation des jeweiligen AWG entsprechend Tabelle 1-9 ergaben sich die GKV-Jahrestherapiekosten. Die Zielpopulationen sind in Form von Spannen für die einzelnen AWG angegeben. Die untere Grenze der GKV-Jahrestherapiekosten errechnete sich daher aus den Jahrestherapiekosten pro Patient von Canagliflozin 100 mg multipliziert mit der kleinstmöglichen Population. Die obere Grenze der GKV-Jahrestherapiekosten berücksichtigt die Jahrestherapiekosten von Canagliflozin 300 mg und die größtmögliche Population. Für jedes AWG wurden daher die minimal und maximal möglichen Kosten für die Therapie mit Canagliflozin unter Berücksichtigung der Unsicherheiten in der Zielpopulation dargestellt.

Die Berechnung der GKV-Jahrestherapiekosten erfolgten wie im nachfolgend angegebenen Beispiel für die Canagliflozin Monotherapie:

- Als Untergrenze: 838,10 € als Gesamtkosten der Canagliflozin 100 mg multipliziert mit dem unteren Bereich der Zielpopulation in Höhe von 221.328 insgesamt 185.494.996,80 €
- Als Obergrenze: 1239,96 € als Gesamtkosten der Canagliflozin 300 mg multipliziert mit dem oberen Bereich der Zielpopulation in Höhe von 357.802 insgesamt 443.660.167,92 €

Für das AWG E, die Therapie mit Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne weitere OAD), wurden zwei Ergebnisse dargestellt. Im Rahmen der ersten Berechnung wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient als auch die GKV-Jahrestherapiekosten auf Basis der täglichen Erhaltungsdosis (DDD) von 40 Internationalen Einheiten (I.E.) Insulin pro Tag parenteral berechnet. Der zweite Rechenweg basiert auf der Vorgehensweise des G-BA im Rahmen eines bereits vorliegenden G-BA-Beschlusses zu OAD: die Jahrestherapiekosten pro Patient als auch die GKV-Jahrestherapiekosten wurden mit einer gemäß Fachinformation berechneten Spanne basierend auf einem durchschnittlichen Insulinbedarf von 0,5-1 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht und Tag bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg in Deutschland entsprechend „Mikrozensus 2009“ berechnet.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
809.613.254,08 €
1.966.565.312,94 € ^a
806.006.911,58 €
2.060.891.872,86 € ^b

a: Kosten im AWG E berechnet mit einer täglichen Erhaltungsdosis (DDD) von 40 I.E. Insulin pro Tag parenteral

b: Kosten im AWG E berechnet mit einer gemäß Fachinformation berechneten Spanne basierend auf einem durchschnittlichen Insulinbedarf von 0,5-1 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht und Tag bei einem Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009)

Da derzeit für Deutschland keine belastbaren Daten zu den jeweiligen Anteilen der Patienten vorliegen, welche die 100 mg oder 300 mg Canagliflozin erhalten, und die WHO die mittlere tägliche Erhaltungsdosis (DDD) für Canagliflozin noch nicht festgelegt hat, wurde in allen AWG eine Spanne der Jahrestherapiekosten GKV mit einer mittleren täglichen Erhaltungsdosis (DDD) von Canagliflozin in Höhe von 100 mg oral als Untergrenze und von 300 mg oral als Obergrenze dargestellt.

Die Zielpopulationen sind in Form von Spannen für die einzelnen AWG angegeben. Die untere Grenze der GKV-Jahrestherapiekosten errechnete sich daher aus den Jahrestherapiekosten pro Patient von Canagliflozin 100 mg multipliziert mit der kleinstmöglichen Population. Die obere Grenze der GKV-Jahrestherapiekosten berücksichtigt die Jahrestherapiekosten von Canagliflozin 300 mg und die größtmögliche Population. Für jedes AWG wurden daher die minimal und maximal möglichen Kosten für die Therapie mit Canagliflozin unter Berücksichtigung der Unsicherheiten in der Zielpopulation dargestellt.

Die Summe der GKV-Jahrestherapiekosten über alle AWG berücksichtigt die zwei Berechnungen für das AWG E, die Therapie mit Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne weitere OAD), indem

- im Rahmen der ersten Berechnung die GKV-Jahrestherapiekosten auf Basis der täglichen Erhaltungsdosis (DDD) von 40 I.E. Insulin pro Tag parenteral
- und im zweiten Rechenweg die GKV-Jahrestherapiekosten auf einer gemäß Fachinformation berechneten Spanne basierend auf einem durchschnittlichen Insulinbedarf von 0,5-1 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht und Tag bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg in Deutschland entsprechend „Mikrozensus 2009“ berechnet. Diese zweite Darstellung verwendete der G-BA in einem bereits vorliegenden Beschluss zur Nutzenbewertung eines OAD.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin: gegenüber der zVT Metformin+SU (Glimepirid)	Gesamte GKV-Zielpopulation	Canagliflozin 100 mg: Invokana [®] 100 mg Filmtabletten: 837,35 € Canagliflozin 300 mg: Invokana [®] 300 mg Filmtabletten: 1239,21 € Metformin: 66,35 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 0,75 € gesamt: 904,45 € 1.306,31 € ^b	338.235.357,60- 789.745.386,22 €
B	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin: gegenüber der aVT Metformin+Sitagliptin	Patienten, für die eine Behandlung mit SU nicht in Frage kommt: gesamte GKV-Zielpopulation	Canagliflozin 100 mg: Invokana [®] 100 mg Filmtabletten: 837,35 € Canagliflozin 300 mg Invokana [®] 300 mg Filmtabletten: 1239,21 € Metformin: 66,35 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 0,75 € gesamt: 904,45 € 1.306,31 € ^b	338.235.357,60- 789.745.386,22 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Diese Spanne ergibt sich aus den Arzneimittelkosten für Canagliflozin 100 mg und Metformin sowie den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen einerseits und den Arzneimittelkosten für Canagliflozin 300 mg und Metformin zuzüglich den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen andererseits.

c: Diese Spanne ergibt sich aus den Kosten für eine Behandlung der kleinstmöglichen Population mit Canagliflozin 100 mg einerseits und der Behandlung der größtmöglichen Population mit Canagliflozin 300

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mg andererseits.

aVT=alternative Vergleichstherapie, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, SU=Sulfonylharnstoff, zVT=zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten im AWG B, für die eine Behandlung mit einem SU nicht in Frage kommt, ist die Behandlung mit Metformin+DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin) als zusätzliche aVT anzusehen (siehe Abschnitt 1.4). Die Größe dieser Patientengruppe ist auf Grund ihrer Heterogenität und des Fehlens von belastbaren Daten nicht genau bestimmbar. Zur Darstellung der Kosten wurde deshalb die gesamte Zielpopulation zugrunde gelegt. Infolgedessen ist von einer Überschätzung der Prävalenz und Kosten dieser Zielpopulation auszugehen.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro

338.235.357,60- 789.745.386,22 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Canagliflozin Monotherapie	SU (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Glimepirid: 48,87 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 40,00 € gesamt: 88,87 €	19.669.419,36-31.797.863,74 €
B	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin	Metformin+SU (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Metformin: 66,35 € Glimepirid: 48,87 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 40,75 € gesamt: 155,97 €	58.327.788,96-94.293.535,14 €
B	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin	Zusätzliche alternative Vergleichstherapie: Metformin+Sitagliptin	Patienten, für die eine Behandlung mit SU nicht in Frage kommt: gesamte GKV-Zielpopulation ^b	Metformin: 66,35 € Sitagliptin: Januvia® 100 mg: 662,77 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 1,00 € gesamt: 730,12 €	273.041.516,16 - 441.402.807,44 €
C	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit einem SU (Glimepirid)	Metformin+SU (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Metformin: 66,35 € ^b Glimepirid: 48,87 € zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 40,75 € Gesamt: 155,97 €	2.380.726,08-3.848.715,72 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
D	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin und einem SU (Glimepirid)	Metformin+Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte GKV-Zielpopulation	Metformin: 66,35 € Humaninsulin (NPH): 397,22 € bzw. 375,37-750,74 € ^d zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 178,51-450,80 € Gesamt: 642,08-914,37 € bzw. 620,23-1.267,89 € ^d	22.051.595,52-50.766.736,77 € ^c bzw. 21.301.179,12-70.394.520,69 € ^d
E	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne weitere orale AD)	Humaninsulin (NPH-Insulin)+Metformin	Patienten, die für eine Metformin-Behandlung in Frage kommen: gesamte GKV-Zielpopulation ^b	Humaninsulin (NPH): 397,22 € bzw. 375,37-750,74 € ^d Metformin: 66,35 € zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 178,51-450,80 € Gesamt: 642,08-914,37 € bzw. 620,23-1.267,89 € ^d	105.975.304,00-243.973.117,77 € bzw. 102.368.961,50-338.299.677,69 € ^d
E	Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne weitere OAD)	Humaninsulin (Mischinsulin)	Patienten, bei denen Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist gesamte GKV Zielpopulation ^b	Humaninsulin (Mischinsulin): 397,22 € bzw. 375,37-750,74 € ^d zusätzlich notwendige GKV-	94.900.449,00-226.069.428,67 € bzw. 91.294.106,50-320.395.988,59 € ^d

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
				Leistungen: 177,76-450,05 € Gesamt: 574,98-847,27 € bzw. 553,13- 1.200,79 € ^d	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Da diese beiden Populationen im AWG B und im AWG E nicht voneinander abgrenzbar sind, wurde für die Berechnung der Kosten für beide Vergleichstherapien die gesamte GKV-Zielpopulation im AWG zugrunde gelegt.</p> <p>c: Werte berechnet mit einer täglichen Erhaltungsdosis (DDD) von 40 I.E. Insulin pro Tag parenteral</p> <p>d: Werte berechnet mit einer gemäß Fachinformation berechneten Spanne basierend auf einem durchschnittlichen Insulinbedarf von 0,5-1 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht und Tag bei einem Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009)</p> <p>AD=Antidiabetika, AWG=AWG, DDD=Defined daily dose /tägliche Erhaltungsdosis, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, I.E.=Internationale Einheiten, NPH=neutrales Protamin Hagedorn, OAD=orale Antidiabetika, SU=Sulfonylharnstoff</p>					

Die Jahrestherapiekosten pro Patient wurden als Arzneimittelkosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte zuzüglich der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berechnet. Die Angaben beruhen auf der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15.01.2014 und den Kosten, die der G-BA für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln mit dem Stand vom 23.01.2014 berücksichtigt hat.

Durch Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Größe der Zielpopulation des jeweiligen AWG entsprechend Tabelle 1-9 ergaben sich die GKV-Jahrestherapiekosten. Die Zielpopulationen sind in Form von Spannen für die einzelnen AWG angegeben. Die untere Grenze der GKV-Jahrestherapiekosten errechnete sich daher aus den Jahrestherapiekosten pro Patient multipliziert mit der kleinstmöglichen Population. Die obere Grenze der GKV-Jahrestherapiekosten berücksichtigt entsprechend die Jahrestherapiekosten pro Patient und die größtmögliche Population.

Für Patienten im AWG B, für die eine Behandlung mit einem SU nicht in Frage kommt, ist die Behandlung mit Metformin+DPP-4-Inhibitoren als zusätzliche aVT anzusehen (siehe Abschnitt 1.4). Im AWG B, Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin, wurden daher neben den Kosten der zVT auch die Kosten der aVT Metformin+Sitagliptin dargestellt. Die Größe dieser Patientengruppe ist auf Grund ihrer Heterogenität und des Fehlens von belastbaren Daten nicht genau bestimmbar. Zur Darstellung der Kosten wurde deshalb die gesamte Zielpopulation zugrunde gelegt. Infolgedessen ist von einer Überschätzung der Prävalenz und Kosten dieser Zielpopulation auszugehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die AWG D und E wurden jeweils zwei Ergebnisse dargestellt. Im Rahmen der ersten Berechnung wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient als auch die GKV-Jahrestherapiekosten auf Basis der täglichen Erhaltungsdosis von 40 I.E. Insulin pro Tag parenteral berechnet. Der zweite Rechenweg basiert auf der Vorgehensweise des G-BA im Rahmen eines bereits vorliegenden G-BA-Beschlusses zu OAD: die Jahrestherapiekosten pro Patient als auch die GKV-Jahrestherapiekosten wurden mit einer gemäß Fachinformation berechneten Spanne basierend auf einem durchschnittlichen Insulinbedarf von 0,5-1 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht und Tag bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg in Deutschland entsprechend „Mikrozensus 2009“ berechnet.

Entsprechend der Angaben des G-BA in den Tragenden Gründen eines vorliegenden GBA-Beschlusses zur frühen Nutzenbewertung wurde im AWG E zudem zwischen zwei Populationen und zwei Vergleichstherapien unterschieden: Für Patienten, die für eine Metformin-Behandlung in Frage kommen, wurden die Kosten der zVT Humaninsulin (neutrales Protamin Hagedorn-Insulin)+Metformin angegeben. Bei Patienten, bei denen Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist, wurde Humaninsulin als Mischinsulin mit einem Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin berücksichtigt. Beide Vergleichstherapien wurden mit der gesamten Zielpopulation multipliziert, da eine Abgrenzung der Patienten, die entweder eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation aufweisen oder bei denen Metformin nicht ausreichend wirksam ist anhand der Krankenkassendaten nicht möglich ist. Die Werte für die Jahrestherapiekosten für beide Vergleichstherapien sind daher als überschätzt anzusehen.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dialysepflichtigen Patienten angewendet werden, weil eine Wirksamkeit in diesen Patientenpopulationen nicht zu erwarten ist.

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

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

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

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

Canagliflozin sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bei $\geq 0,5\%$ aller in diesen Studien mit Canagliflozin behandelten Patienten führten, waren vulvovaginale Kandidosen (0,7% der Patientinnen) und Balanitis oder Balanoposthitis (0,5% der Patienten). Weitere bekannte Nebenwirkungen sind Dehydratation, posturaler Schwindel, Synkope, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Obstipation, Durst, Nausea, Ausschlag, Urtikaria, Dyslipidämie, erhöhter Hämatokrit, erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhter Harnstoff im Blut, erhöhtes Kalium im Blut sowie erhöhtes Phosphat im Blut.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.