Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Canagliflozin (Invokana® 100 / 300 mg Filmtabletten)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3A

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes-mellitus, wenn eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 19.02.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **2**
Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen ... **3**
Abbildungsverzeichnis ... **4**
Abkürzungsverzeichnis ... **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... **8**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 49
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 55
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 68
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 85
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ... 85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 106
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 107

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 55
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 58
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 69
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 70
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 71
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 72
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 74
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 75
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) 77
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 78

Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen

Seite

Tabelle 3-A: Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes-mellitus (BÄK et al., 2013) ... 16

Tabelle 3-B: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes-mellitus (nach (BÄK et al., 2013)) ... 18

Tabelle 3-C Therapeutische Zielgrößen für erwachsene Diabetiker (nach (AkdÄ, 2009b)) ... 29

Tabelle 3-D: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes-mellitus (nach (BÄK et al., 2013)) ... 30

Tabelle 3-E Überblick über Vorteile und Nachteile gegenwärtig verfügbarer T2DM-Therapeutika (modifiziert nach ADA/EASD Position-Statement (Inzucchi et al., 2012)). ... 45

Tabelle 3-F: Prävalenz von T2DM in Deutschland in unterschiedlichen Quellen ... 50

Tabelle 3-G Erwartete Entwicklung der Diabetesprävalenz in Deutschland ... 54

Tabelle 3-H Anzahl der T2DM-Patienten in der Auswertungsgruppe mit oraler Monotherapie im Jahr 2011 nach (Sittig und Friedel, 2013) ... 56

Tabelle 3-I: Labordiagnostik – Kosten der Einzelleistungen ... 76

Tabelle 3-J: Hinweise auf mäßige bis schwere Niereninsuffizienz und Anwendung von Schleifendiuretika in den Krankenkassendaten von (Sittig und Friedel, 2013) ... 80

Tabelle 3-K Häufigkeit der Nebenwirkungen (MedDRA) aus placebokontrollierten Studien[a] ... 92

Tabelle 3-L: Maßnahmen zur Risikominimierung ... 98

Tabelle 3-M: Zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien und -Aktivitäten des Pharmakovigilanzplans ... 105

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes-mellitus (BÄK et al., 2013)..... 17

Abbildung 2: Renale Glucose-Rückresorption in Gesunden und T2DM-Patienten (Rothenberg et al., 2010)..... 19

Abbildung 3: Schematische Darstellung der erhöhten Nierenschwelle bei Diabetikern (rot) im Vergleich mit gesunden Erwachsenen (orange) und die Senkung der Nierenschwelle bei therapeutischer SGLT-2-Inhibition (gelb)..... 20

Abbildung 4: Hazard Ratios für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen in Abhängigkeit vom kategorisierten mittleren HbA_{1c}-Wert. 22

Abbildung 5: Auffällige Befunde und Risikofaktoren im Disease-Management-Programm der KV Nordrhein 2010 (modifiziert nach (Hagen et al., 2011))..... 23

Abbildung 6: Verteilung der direkten Kosten in Prozent für T2DM-Patienten im Jahr 1999 in der Europäischen Union (EU) (CODE-2 Studie aus EU inkl. Deutschland, (Jönsson, 2002)) 24

Abbildung 7: Intensive antihyperglykämische Therapie reduziert das Erkrankungsrisiko für Diabetes-assoziierte Komplikationen über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren im Vergleich zu konventioneller Therapie (Diät und Bewegung (Holman et al., 2008)). 27

Abbildung 8: Therapiealgorithmus Medikamentöse Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus (aus (BÄK et al., 2013))..... 38

Abbildung 9: Wirkmechanismus von Canagliflozin..... 47

Abbildung 10: Schätzung der Anzahl der T2DM-Patienten in den beobachteten Alters- und Geschlechtsgruppen bezogen auf Deutschland, basierend auf der ermittelten alters- und geschlechtsstandardisierten Prävalenz und der offiziellen Bevölkerungsstatistik für das Jahr 2008 (modifiziert nach (Wilke et al., 2013))..... 52

Abbildung 11 Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A Canagliflozin Monotherapie 57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Antidiabetikum, Antidiabetika
ADA	American Diabetes Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT/GPT	Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AST/GOT	Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Area Under the Curve
AWG	Anwendungsgebiet
BÄK	Bundesärztekammer
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BKK	Betriebskrankenkasse
BMI	Body-Mass-Index
BUN	Blutharnstoff-Stickstoff
CrCl	Creatinine-Clearance (Kreatinin-Clearance)
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DHL	Deutsche Hochdruckliga e. V.
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektro-Kardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End Stage Renal Disease (Terminale Niereninsuffizienz)
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag

FeV	Fahrerlaubnisverordnung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA_{1c}	glykiertes Hämoglobin A1
HDL (-C)	High-density Lipoprotein (-Cholesterin)
ICD	International Classification of Diseases
IDF	International Diabetes Federation
IE	Internationale Einheit
IPAM	Institut für Pharmaökonomie und Arzneimittellogistik
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDL (-C)	Low-density Lipoprotein (-Cholesterin)
MeDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NPG	Nüchternplasma Glucose-Wert
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NüTG	Nüchtern-Triglyceride
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
oGTT	oraler Glucose-Toleranz-Test
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
PG	Plasmaglucose
P-gp	P-Glycoprotein
PJ	Patienten-Jahre
PKV	Private Krankenversicherung
RMP	Risikomanagement -Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-1	Sodium/Glucose Cotransporter-1
SGLT-2	Sodium/Glucose Cotransporter-2
SOC	System Organ Class
T1DM	Typ-1-Diabetes-mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes-mellitus

UGE	Uringlucose-Exkretion
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Gemäß Fachinformation (Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013) wird Canagliflozin bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle angewendet als:

Monotherapie

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

Kombinationstherapie

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

Im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens wurden diese Indikationen basierend auf den Ergebnissen des Beratungsgesprächs beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (G-BA, 2012) in folgende Anwendungsgebiete (AWG) eingeteilt:

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.

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

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

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

AWG E: Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika, wenn Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich).

Im ursprünglichen Entwurf der Indikation, so wie er dem Antrag auf Beratung beim G-BA zu Grunde lag, waren die Anwendungsgebiete 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.

Dies betrifft Kombinationen von Canagliflozin mit Dipeptidyl-Peptidase-(DPP)-4-Inhibitoren, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und Glucagon-like peptide (GLP)-1-Agonisten ohne Beteiligung von Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Insulin und Dreifachkombinationen in der nur ein Wirkstoff aus der Gruppe Metformin/Sulfonylharnstoff/Insulin enthalten ist. In der medizinischen Praxis spielen diese eine sehr untergeordnete Rolle. Im Jahr 2011 wurden von hochgerechnet ca. 5,24 Millionen behandelten Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM)-Patienten weniger als 1% auf diese Weise behandelt (Sittig und Friedel, 2013). Auf Grund der geringen Relevanz für die klinische Praxis wurde auf ein erneutes Beratungsgespräch verzichtet und keine Vergleichstherapien zu diesen Kombinationen beim G-BA erfragt (G-BA, 2012). Klinische Daten zur Untersuchung eines Zusatznutzens von Canagliflozin in den genannten Kombinationen liegen nicht vor. Auf die Einreichung von Modulen zu diesen Kombinationen wurde daher verzichtet. Glitazone sind durch Beschluss des G-BA nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig (G-BA, 2010; G-BA, 2012), eine Kombinationstherapie mit Glitazonen ist daher nicht Gegenstand dieses Dossiers.

Im vorliegenden Modul zum 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“ ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im Einklang mit den Vorgaben des G-BA (G-BA, 2012):

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Der G-BA sieht Glibenclamid und Glimepirid als gleichwertig an (G-BA, 2012). Aufgrund der Verwendung von Glimepirid im Studienprogramm zu Canagliflozin wird Glimepirid als ZVT in diesem Dossier verwendet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 15. Feb. 2012 unter der Beratungsanforderung/Vorgangsnummer 2011-B-041 stattgefunden. Darin wurde als ZVT zum Anwendungsgebiet 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“ Sulfonylharstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) benannt (G-BA, 2012).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Beratungsgespräch wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff als ZVT zur Monotherapie Canagliflozin benannt. Dieser Festlegung des G-BA wird hier gefolgt.

Aufgrund des erhöhten Hypoglykämie-Risikos ist jedoch die Therapie mit Sulfonylharnstoffen nicht bei allen T2DM-Patienten im AWG A anwendbar. Insbesondere betrifft dies Patienten, für die eine Eigen- oder Fremdgefährdung durch das erhöhte Hypoglykämierisiko bei der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen besteht. Bei nahrungsunabhängigen, insulinotropen Wirkstoffen wie Sulfonylharnstoffen ist zur Vermeidung von Hypoglykämien eine regelmäßige, auf die verabreichte Sulfonylharnstoffmenge abgestimmte Nahrungsaufnahme essentiell. Gerade ältere, allein lebende Menschen haben diesbezüglich jedoch häufig Probleme. Eine vergessene Mahlzeit kann bei diesen Patienten unter Sulfonylharnstofftherapie schon zu einer lebensbedrohlichen Hypoglykämie führen (G-BA, 2013). Ebenso sind Patienten gefährdet, die aufgrund ihres Berufs nicht die Möglichkeit haben, regelmäßig zu essen, z. B. bei der Arbeit in Schutzkleidung oder wenn unter starkem Zeitdruck gearbeitet wird (Rettungsdienst, Feuerwehr, Paketzustellung etc.) (Rinnert, 2011). Wenn die Arbeit das Führen von Kraftfahrzeugen oder Maschinen einschließt (z. B. Personen- oder Güterbeförderung, Seeschifffahrt, Polizei, Gesundheitswesen) oder in gefährlicher Umgebung wie im Bergbau oder mit gesundheitsschädlichen Substanzen (z. B. Chemie-Branche) gearbeitet wird, liegt außerdem eine Fremdgefährdung durch eine mögliche Hypoglykämie vor (Rinnert, 2011).

Dies hat auch direkte rechtliche Konsequenzen und spiegelt sich z. B. in der Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr. In deren Anlage 4 wird Diabetikern mit Neigung zu schweren Stoffwechselentgleisungen eine allgemeine und auch bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen aller Klassen abgesprochen. Erst nach einer erfolgreichen Einstellung und stabiler Stoffwechsellage kann von einer Eignung ausgegangen werden. Dabei muss für das Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 (Klassen C, C1, CE, C1E, D, D1, DE, D1E und FzF) von Personen unter Therapie mit Diät oder oralen Antidiabetika mit niedrigem Hypoglykämierisiko und Antidiabetika mit hohem Hypoglykämierisiko nur

ausnahmsweise von einer Eignung ausgegangen werden. Dazu muss eine gute Stoffwechselführung ohne Unterzuckerung über etwa drei Monate nachgewiesen werden. Bei Medikation mit Antidiabetika (AD) mit hohem Hypoglykämierisiko müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen (Bundesministerium der Justiz, 2013). Werden dabei Unterzuckerungen festgestellt oder ist der Fahrer in einen Unfall verwickelt, bei dem eine Unterzuckerung eine Rolle gespielt haben könnte, kann die Fahrerlaubnis entzogen werden. Für Patienten dieser Berufsgruppen ist eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zwar laut Fachinformation nicht strikt ausgeschlossen, ist jedoch nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis nicht zu empfehlen und damit nicht zweckmäßig, da Therapiealternativen wie Canagliflozin mit geringerem oder keinem intrinsischen Hypoglykämierisiko verfügbar sind.

T2DM-Patienten leiden zudem unter der psychischen Belastung der Hypoglykämiegefahr, wodurch es zu Angststörungen und Depressionen kommen kann (Kulzer et al., 2013).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde vom G-BA zur Verfügung gestellt.

Die Indikation von Canagliflozin wurde der von den Zulassungsbehörden genehmigten Fachinformation entnommen.

Zur Abschätzung der möglichen Patientenpopulationen in vom Dossier nicht abgedeckten Therapiegebieten wurden Daten einer Analyse des Instituts für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen (Sittig und Friedel, 2013) herangezogen. Darin wurden die Abrechnungsdaten eines Kollektivs von 2,8 Millionen GKV-Versicherten, darunter 191.252 Typ-2-Diabetiker, ausgewertet.

Quellen zu Patientenpopulationen mit erhöhter Beeinträchtigung durch Hypoglykämierisiken wurden in gezielten, orientierenden Recherchen in medizinischen Datenbanken (Rinnert, 2011), der Online-Sammlung der Bundesgesetzgebung (Bundesministerium der Justiz, 2013) und den Webseiten der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung identifiziert (Kulzer et al., 2013).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[1] Bundesministerium der Justiz 2013. Anlage 4 (zu §§ 11,13 und 14) Eignung und bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen. *Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr*.

[2] Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November 2013. Janssen-Cilag International NV.

[3] G-BA. 2010. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[4] G-BA 2012. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-041: Canagliflozin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2. Stand: 05.04.2012.

[5] G-BA. 2013. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, §19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, hier: Wirkstoff Linagliptin. Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschuss in Berlin am 8. Januar 2013 von 11:45 bis 13:49 - Stenografisches Wortprotokoll-. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-37/Protokoll%20mA_2013-01-08_Linagliptin.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[6] Kulzer, B., Albus, C., Herpertz, S., et al. 2013. DDG Praxis-Leitlinie: Psychosoziales und Diabetes (Teil 1 und 2) -S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes – Langfassung. Diabetologie. *Diabetologie* [Online]. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/DuS-246_Leitlinie_Teil1_Psychosoziales_und_Diabetes.pdf & http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/DuS-249_Leitlinie_Teil2_Psychosoziales_und_Diabetes.pdf [Aufgerufen am 23.01.2014].

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

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

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Typ-2-Diabetes-mellitus

Als Diabetes mellitus wird eine Gruppe von verwandten Stoffwechselstörungen zusammengefasst, die alle in erster Linie durch eine Hyperglykämie gekennzeichnet sind, einem Zustand, bei dem der Blutglucosespiegel zu hoch ist. Eine Hyperglykämie entsteht durch eine mangelnde Insulinsekretion des Pankreas, durch Defekte in der Insulinwirkung oder durch eine Kombination aus beidem (AkdÄ, 2009a).

Klinisch werden eine Reihe unterschiedlicher Diabetestypen nach Ätiologie und Umstände des Auftretens unterschieden (Matthaei et al., 2009). Die bei weitem häufigste Form mit 90-95% Anteil ist der Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM). T2DM ist im Wesentlichen eine Erkrankung des mittleren bis fortgeschrittenen Alters (ab 40 Jahre) (Wilke et al., 2013). Männer und Frauen sind von T2DM ungefähr gleichermaßen betroffen. Durch die allgemein höhere Lebenserwartung ergibt sich absolut aber eine größere Zahl von T2DM-Patientinnen (Wilke et al., 2013).

Ein schleichend einsetzendes Nachlassen der Insulinwirkung bis hin zur ausgeprägten Insulinresistenz, oft in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion und damit einhergehend mit einem relativen Insulinmangel, führen zu einer chronischen Hyperglykämie, die über lange Zeiträume unbemerkt bleiben kann. Dabei bleibt die allgemeine Stoffwechselsituation zunächst stabil, zumindest bis schließlich durch ein ausgeprägtes Insulinsekretionsversagen der Blutzuckerstoffwechsel soweit entgleist, dass spürbare Symptome auftreten. T2DM-Patienten leiden häufig unter einer Reihe allgemeiner Symptome wie Müdigkeit, Antriebsarmut, Kraftlosigkeit, Juckreiz, Gewichtsverlust und erhöhtem Durst. Ein wichtiger pathophysiologischer Faktor bei der Entstehung bzw. Aufrechterhaltung des T2DM ist der veränderte Glucosetransport in der Niere. Dabei ist die Rückresorption von Glucose im proximalen Tubulus der Nierenschleife durch eine Erhöhung der renalen Glucoseschwelle gesteigert. Mechanistisch entsteht dies u. a. durch eine Vermehrung der Sodium/Glucose Cotransporter (SGLT)-2-Rezeptoren in der Niere (endoluminale SGLT-2-Erhöhung) (Rahmoune et al., 2005; Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013).

Als Folge der chronischen Hyperglykämie entwickeln Typ-2-Diabetiker im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine erhöhte Mortalität und Morbidität aufgrund verschiedener mikro- und makroangiopathischer Folgeerkrankungen (Matthaei et al., 2009). Typische Komplikationen entstehen durch die Mikroangiopathie an den Augen, den Nieren und dem peripheren Nervensystem und als Folge der Makroangiopathie am Herzen, dem Gehirn und den Extremitäten (AkdÄ, 2009a).

Häufig mit T2DM assoziiert sind arterielle Hypertonie, diabetische Dyslipidämie sowie Hyperkoagulopathie (Matthaei et al., 2009), welche ihrerseits zum Teil auch unabhängig voneinander Risikofaktoren für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Ereignisse darstellen. Insofern handelt es sich beim T2DM um ein komplexes Krankheitsgeschehen mit multiplen ineinander verflochtenen Abhängigkeiten.

Verschiedene Risikofaktoren begünstigen die Manifestation des T2DM, wobei als Hauptursache das metabolische Syndrom und die damit verbundene Adipositas zu sehen ist. Weitere Risikofaktoren sind ein höheres Lebensalter, eine familiäre Vorbelastung sowie Rauchen, Bewegungsarmut und eine fettreiche Ernährung (AkdÄ, 2009a). Daher wird bei Diagnose des T2DM zunächst eine Therapie in Form von Diät und Bewegung empfohlen, bevor eine Therapie mit Antidiabetika eingeleitet wird (AkdÄ, 2009a; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2013). Neben der Reduzierung der Blutglucosewerte (und dadurch Verminderung der sogenannten Glukotoxizität) sind auch Gewichtsreduktion und damit die Reduzierung der Adipositas sowie die Behandlung der Begleiterkrankungen essentiell (Matthaei et al., 2009).

Tabelle 3-A: Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes-mellitus (BÄK et al., 2013)

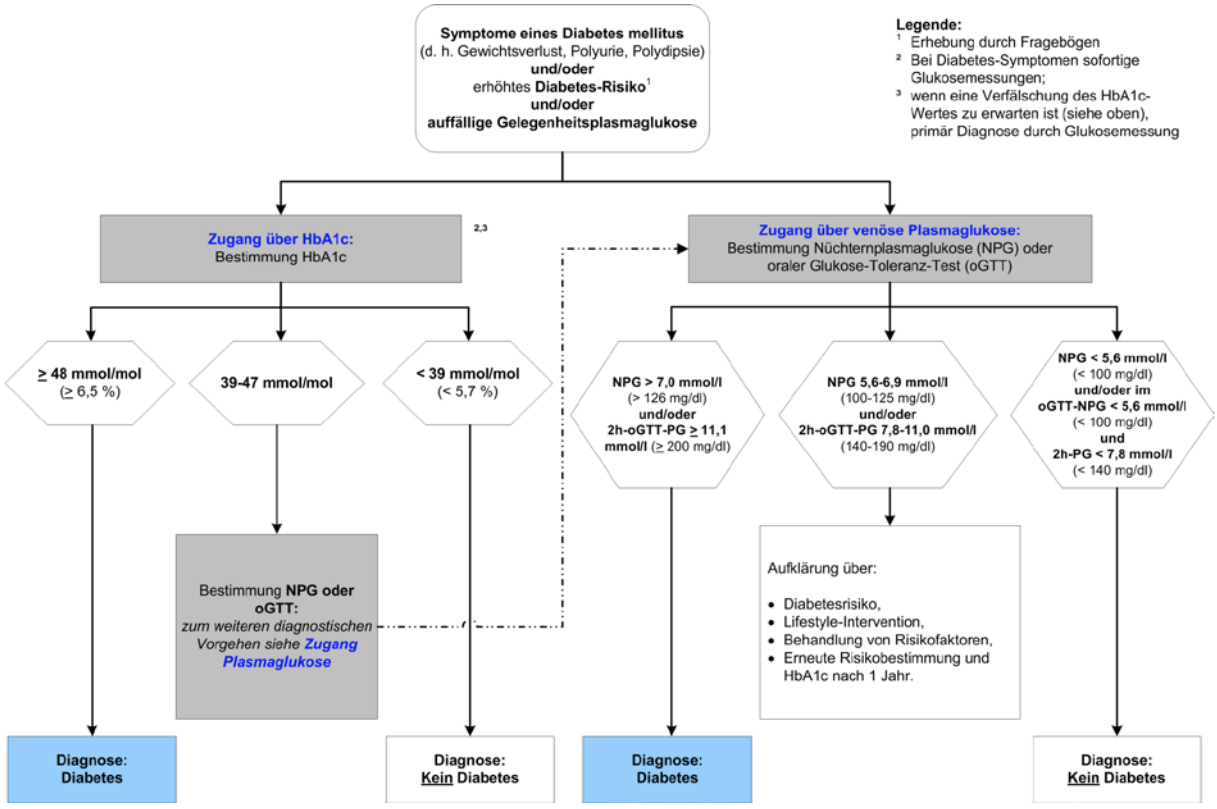
Familiäre Belastung **Höheres Lebensalter**
Lebensstil-Faktoren Sozialer Status; Bewegungsmangel; ballaststoffarme, fettreiche Kost; Rauchen
Metabolisches Syndrom Hauptmerkmale: abdominale Adipositas (Bauchumfang: Männer >94 cm, Frauen >80 cm; Insulinresistenz; Hyperinsulinämie; gestörte Glucosetoleranz; Dyslipoproteinämie; Albuminurie[1]; Hypertonie
Medikamente, die den Glucosestoffwechsel stören
Gestationsdiabetes
Polyzystisches Ovarialsyndrom und andere endokrine Erkrankungen

[1] Merkmal nur in Definition der World Health Organization (WHO)

Diagnose

Zur klinischen Diagnose eines T2DM sehen die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) den in Abbildung 1 dargestellten Algorithmus in Verbindung mit einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchungen (Tabelle 3-B) vor. Dabei soll

einerseits das Vorliegen einer Glucosestoffwechselstörung und deren mögliche Ätiologie abgeklärt werden. Gleichzeitig sollen aber auch möglicherweise vorliegende Begleit- und Folgekrankheiten bzw. deren Risikofaktoren erkannt werden (BÄK et al., 2013).



HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A1; NPG: Nüchternplasma Glucose-Wert; oGTT: oraler Glucose-Toleranz-Test; PG: Plasmaglucose-Wert

Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes-mellitus (BÄK et al., 2013)

Eine zentrale Rolle bei der Diagnose und Verlaufskontrolle des T2DM kommt der Bestimmung der Blutglucosekonzentration zu. Dabei spielen drei Verfahren eine wichtige Rolle: die Bestimmung des Nüchternplasma-Glucosewertes (NPG) zur Kontrolle des Glucosegrundstoffwechsels, der orale Glucose-Toleranz-Test (oGTT) zur Bestimmung der Reaktionsfähigkeit auf einen oralen Glucosestimulus und die Bestimmung des prozentualen Anteils an glykiertem Hämoglobin A1 (HbA_{1c}) im peripheren Blut. Letztere ist für die Verlaufskontrolle von besonderem Wert, da der HbA_{1c}-Wert ein Maß für den mittleren Blutzuckerwert der vergangenen ca. acht Wochen darstellt. Er wird daher auch als Langzeit-Blutzucker oder als Blutzuckergedächtnis bezeichnet.

Ein HbA_{1c}-Wert von ≥6,5% (48 mmol/mol) oder alternativ ein NPG-Wert von >7,0 mmol/l (>126 mg/dl) und/oder ein postprandialer Blutzucker bzw. Plasmaglucose (PG)-Wert ≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl) zwei Stunden nach oralem Glucosestimulus (2h-oGTT-PG) erfüllen

nach den Kriterien der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus die Bedingungen zur Diagnose (Abbildung 1). Die Leitlinie betont die Wichtigkeit der Erhebung von Blutzuckerwerten nach qualitätskontrollierten Labormethoden zur Diagnose eines Diabetes, empfiehlt aber auch die PG-Selbstmessung durch den Patienten in bestimmten Situationen wie spezifischen Krankheitsstadien (z. B. Neudiagnose), Therapiephasen (z. B. Therapieeskalation), Therapieformen (Insulintherapie, Sulfonylharnstoff-Therapie) oder bei zusätzlichen Erkrankungen oder Interventionen (z. B. Infektionen, Operationen (BÄK et al., 2013)).

Tabelle 3-B: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes-mellitus (nach (BÄK et al., 2013))

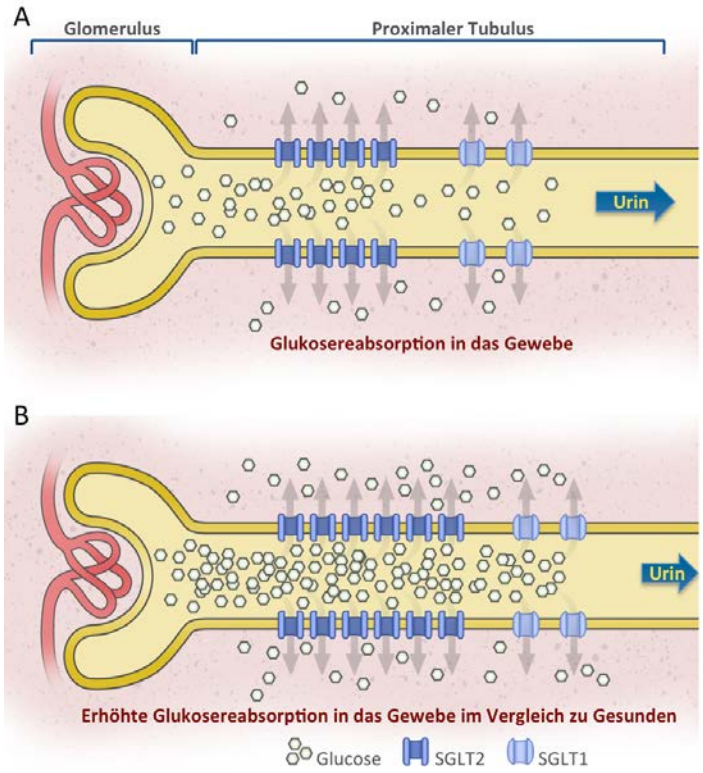
Anamnese: Übergewicht, hoher Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Durst, häufiges Wasserlassen, ungewollte Gewichtsabnahme, Infektneigung – insbesondere Entzündungen der Haut, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche, verminderte körperliche Aktivität, Medikamenteneinnahme (z. B. Glucokortikoide), Rauchen, Depression, Nachlassen der Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Sehstörungen, erektile Dysfunktion, Geburt von Kindern >4000 g. **Zu beachten ist, dass der Typ-2-Diabetes-mellitus initial symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden.**
Familienanamnese: Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, frühe Sterblichkeit, Amputation
Körperliche Untersuchung: Größe, Gewicht (Body-Mass-Index (BMI)), Taillen-/Hüftumfang, kardiovaskuläres System, Blutdruck, periphere Arterien, peripheres Nervensystem (siehe (BÄK et al., 2011)), Haut, Augenuntersuchungen (siehe (BÄK et al., 2010b)), Fußuntersuchung (siehe (BÄK et al., 2010a)), Hinweise auf sekundäre Formen der Glucosetoleranz (z. B. bei Glucokortikoid-Therapie oder bei einigen endokrinologischen Erkrankungen.
Laborwerte: Plasmaglucose, HbA_{1c}, Kreatinin, Kalium, Lipidprofil, Urin-Analysen, Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Glucosewerten)
Technische Untersuchungen: Elektrokardiogramm (EKG), augenärztliche Untersuchung, Belastungs-EKG bei Verdacht auf Myokardischämie und normalem Ruhe-EKG, Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (Cave: Mediasklerose)

BÄK: Bundesärztekammer; BMI: Body Mass Index; EKG: Elektrokardiogramm;
HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A1

Die Niere ist ein wichtiges und entscheidendes Organ für die reguläre Glucosehomöostase. Zum einen liefert sie einen Beitrag zur Gluconeogenese, zum anderen beeinflusst sie durch glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption von Glucose die Glykämiekontrolle entscheidend (Bays, 2009). Die Rückresorption von Glucose findet im proximalen Tubulus der Niere als aktiver Transport durch die luminale Zellmembran über die Funktionsproteine SGLT-2 (ca. 90% der Glucoserückresorption) und SGLT-1 (ca. 10% der Glucoserückresorption) statt (Bays, 2009). Die hierfür benötigte Energie wird durch eine Kopplung an den Natrium-Transport bereitgestellt. Aus der Tubuluszelle wird Glucose schließlich mittels der Glucosetransportproteine GLUT-2 und GLUT-1 in das Interstitium

transportiert. Überschreitet die filtrierte Glucosemenge die maximale Rückresorptionskapazität der Niere bzw. die Kapazität der SGLT-Transportproteine, kommt es zur Glucosurie. Bei Gesunden liegt die renale Glucoseschwelle bei einer Serumglucosekonzentration von ca. 10 mmol/l (180 mg/dl) (Wright, 2001).

Es konnte gezeigt werden, dass der T2DM mit einer Fehlregulation der Glucoserückresorption im Nierentubulus einhergeht. Die Transportkapazität kann beim Typ-2-Diabetiker um bis zu 20% erhöht sein (DeFronzo et al., 2012). Als Konsequenz steigt die Nierenschwelle, was zu einer vermehrten Glucoserückresorption bzw. nachfolgend zu einer weiteren Verschlechterung der Serumglucosespiegel führt. Es liegen Hinweise vor, dass die erhöhte Transportkapazität zum Teil durch eine vermehrte Aktivität von SGLT-2 bedingt ist: In-vitro-Untersuchungen mit proximalen Tubuluszellen aus dem Harn von Typ-2-Diabetikern bestätigen, dass u.a. die Expression von SGLT-2 im Vergleich zu nicht diabetischen Kontrollpersonen deutlich erhöht ist (Rahmoune et al., 2005). Die gesteigerte SGLT-2-Aktivität führt zu einer gesteigerten tubulären Glucoserückresorption in der Niere und trägt somit zur Hyperglykämie bei (Circulus vitiosus) (DeFronzo et al., 2012).

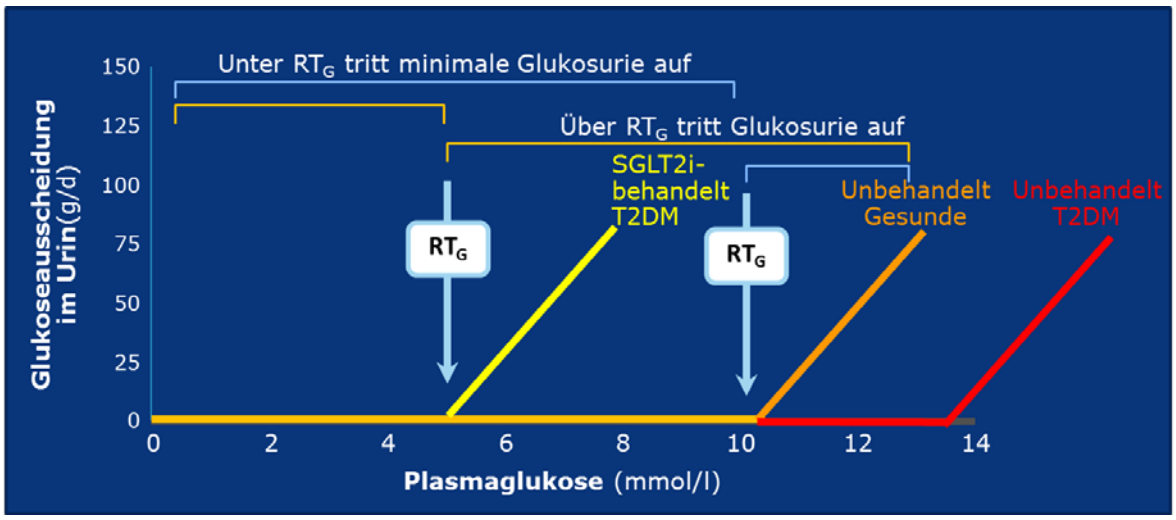


SGLT1: Sodium/Glucose Cotransporter-1; SGLT2: Sodium/Glucose Cotransporter-2; T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus

Abbildung 2: Renale Glucose-Rückresorption in Gesunden und T2DM-Patienten (Rothenberg et al., 2010)

(A) Bei Gesunden wird Glucose aus dem Primärfiltrat durch SGLT-2 und SGLT-1 vollständig rückresorbiert. Ab einer bestimmten Konzentration (ca. 180 mg/dl Glucose) ist die maximale Rückresorptionskapazität erreicht („renale Glucoseschwelle“) und Glucose wird mit dem Urin

ausgeschieden. (B) Bei T2DM-Patienten führt u.a. eine gesteigerte Expression von SGLT-2 im tubulären Epithel zu einer erhöhten Glucose-Rückresorption in das Nierengewebe: die renale Glucoseschwelle ist damit erhöht und mehr Glucose, und damit Energie, wird im Körper zurückgehalten.



Quelle: Adaptiert nach (Wright, 2001; Polidori et al., 2010; DeFronzo et al., 2012)
RT_G: Renale Glucoseschwelle; SGLT-2: Sodium/Glucose Cotransporter-2; T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus

Abbildung 3: Schematische Darstellung der erhöhten Nierenschwelle bei Diabetikern (rot) im Vergleich mit gesunden Erwachsenen (orange) und die Senkung der Nierenschwelle bei therapeutischer SGLT-2-Inhibition (gelb).

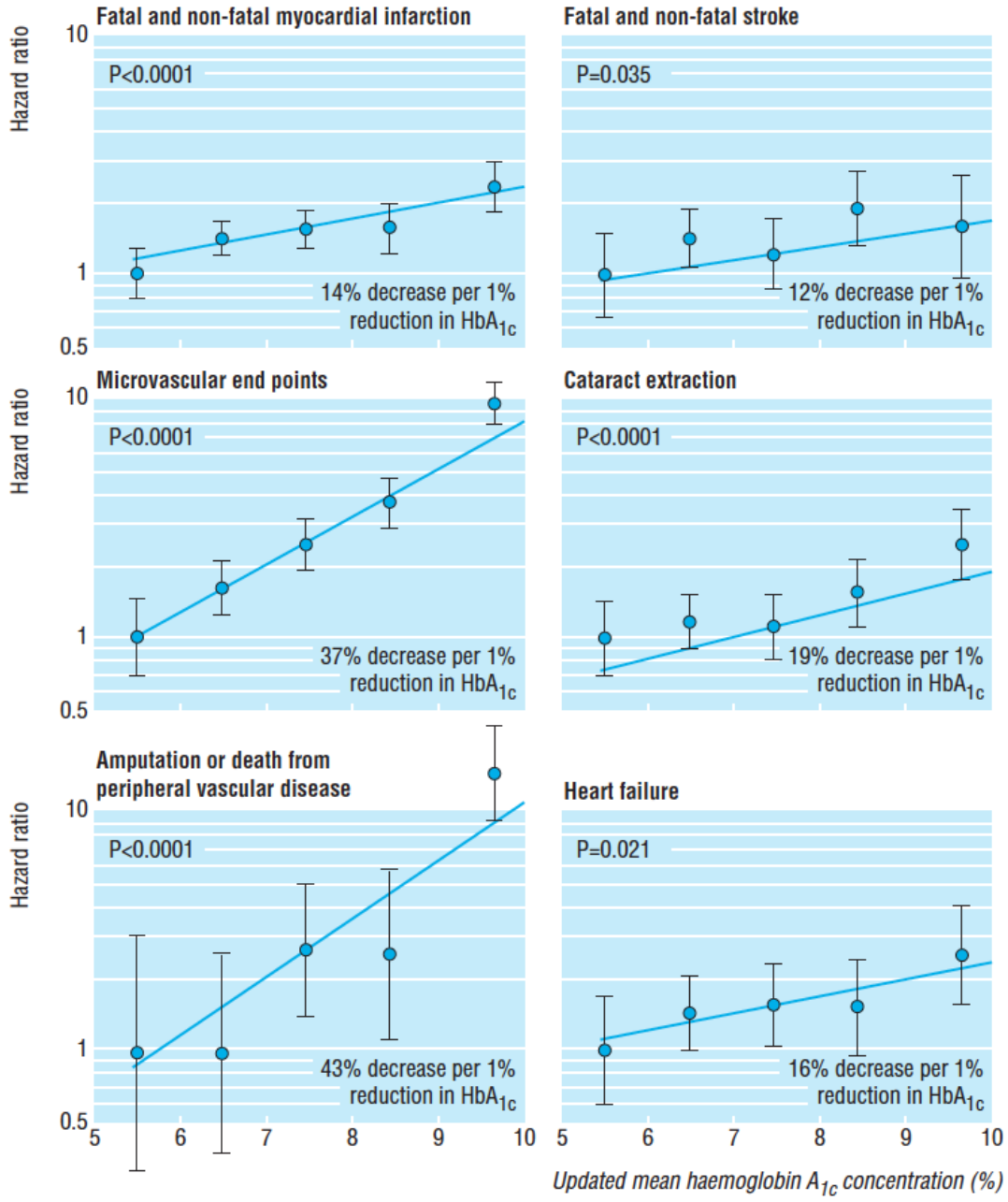
Die pharmakologische Hemmung von SGLT-2 mit konsekutiver, therapeutisch induzierter Glukosurie ist ein wichtiger Ansatz, um die pathologisch erhöhte Glucoserückresorption beim Typ-2-Diabetiker direkt zu behandeln. Damit geht neben einer Senkung des Blutzuckers auch ein Kalorienverlust einher, der sich positiv auf die Gewichtsentwicklung des Patienten auswirkt. Die Erhöhung der Glucoseausscheidung im Harn geht neben der Blutzuckerkontrolle mit einer leichten osmotischen Diurese und einer verstärkten Natriumexkretion einher. Dies kann in der Folge mit einer moderaten Reduktion erhöhter Blutdruckwerte verbunden sein (Basile, 2013; Chen und Leung, 2013).

Mortalität und Morbidität:

Eine wesentliche Rolle für Mortalität und Morbidität von T2DM-Patienten spielen Begleit- und Folgekrankheiten, die auf den chronisch veränderten Blutzuckerstoffwechsel zurückzuführen sind. Von besonderer Bedeutung sind insbesondere Veränderungen an den Blutgefäßen, die zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen führen (Alvarez et al., 2008; Reasner, 2008; Inzucchi et al., 2012; American Diabetes Association, 2013).

Bei der Mikroangiopathie kommt es zu Durchblutungsstörungen der kleinen arteriellen Blutgefäße, wodurch verschiedene Organe geschädigt werden können. Im Einzelnen sind dies

die Augen, speziell die Netzhaut (diabetische Retinopathie), die Nieren (diabetische Nephropathie) und die peripheren Nerven (Neuropathie). Makrovaskuläre diabetische Komplikationen treten als kardiovaskuläre (Myokardinfarkt) oder zerebrovaskuläre (Schlaganfall) Zwischenfälle auf. Als weitere Form tritt die periphere arterielle Verschlusskrankheit, hauptsächlich in den unteren Extremitäten, auf. Die reduzierte Durchblutung führt in der Folge zu einer verminderten Wundheilung und einer verstärkten Infektionsneigung der betroffenen Gliedmaßen (Frykberg et al., 2006). In Verbindung mit peripheren Sensibilitätsstörungen entwickeln sich daraufhin diabetische Ulzerationen („Diabetischer Fuß“). Diese können so umfangreich werden, dass eine Amputation des Fußes notwendig wird. Ungefähr 60–70% aller Amputationen in Deutschland werden auf Komplikationen im Zusammenhang mit Diabetes zurückgeführt (DDG, 2008). Typ-2-Diabetiker haben ein um 1,5- bis 4-fach gesteigertes Risiko einen Schlaganfall zu erfahren und ein entsprechend erhöhtes Risiko daran zu sterben oder an Begleiterkrankungen wie Demenz zu leiden (Beckman et al., 2002). Wie in der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) nachgewiesen wurde, korrelieren diese Risiken direkt mit dem HbA_{1c}-Wert des Patienten (Abbildung 4, (Stratton et al., 2000)).



HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A1

Abbildung 4: Hazard Ratios für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen in Abhängigkeit vom kategorisierten mittleren HbA_{1c}-Wert.

Risiko-Quotienten (Hazard Ratios) und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle zur Abschätzung des Zusammenhangs von mittlerem HbA1c-Wert und Myokardinfarkt, Schlaganfall, mikrovaskulären Endpunkten, Kataraktoperationen, Beinamputationen oder tödlich verlaufenden peripheren Gefäßerkrankungen. Referenzkategorie (Hazard Ratio=1,0) ist HbA1c<6%. Daten korrigiert für Alter bei Diagnose, Geschlecht, Ethnie, Rauchen,

Albuminurie, systolischer Blutdruck, High-density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) und Triglycerid-Werte (Stratton et al., 2000)

Körpergewicht und Blutdruck

Zentrale Bedeutung als Risikofaktoren für Mortalität und Morbidität bei T2DM kommt neben einem erhöhten Nüchternblutzuckerspiegel dem Vorhandensein von viszeraler Adipositas und Übergewicht in Verbindung mit erhöhtem Blutdruck, und Störungen des Fettstoffwechsels zu. Die Kombination dieser Symptome wird auch als „Metabolisches Syndrom“ bezeichnet und zahlreiche Studien haben den Zusammenhang zwischen diesen Symptomen und dem mikro- und makrovaskulären Begleiterkrankungsrisiko des T2DM erhärtet (AkdÄ, 2009a; Kellerer, 2011). Zeitlich treten Bluthochdruck, Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen oft vor dem Erscheinen einer ausgeprägten Hyperglykämie auf und werden dann zusammen mit erst leicht erhöhten Nüchternblutzuckerwerten (<126 mg/dl bzw. 7,0 mmol/l) als Prädiabetes diagnostiziert (Grundy, 2012). Untersuchungen an Patienten in strukturierten Behandlungsprogrammen für T2DM zeigen einen hohen Patientenanteil mit Übergewicht. Bei mehr als 84% der Teilnehmer ist in einer entsprechenden Erhebung einer großen regionalen Krankenkasse ein BMI >25 berichtet worden (Abbildung 5, (Hagen et al., 2011)).

	Geschlecht		
	w	m	insg.
BMI (kg/m²)			
<18,5	0,5	0,2	0,3
≥18,5 bis <25	16,6	14,0	15,3
≥25 bis <30	33,4	42,4	37,9
≥30 bis <35	27,9	28,8	28,3
≥35 bis <40	13,5	10,1	11,8
≥40	8,2	4,5	6,4

BMI: Body Mass Index; KV: Kassenärztliche Vereinigung; m: männlich; w: weiblich

Abbildung 5: Auffällige Befunde und Risikofaktoren im Disease-Management-Programm der KV Nordrhein 2010 (modifiziert nach (Hagen et al., 2011))

Die Bedeutung des Körpergewichtes spiegelt sich auch in der Aufmerksamkeit wider, die diesem Risikofaktor bei aktuellen Behandlungsempfehlungen zukommt: Sowohl die American Diabetes Association (ADA) als auch die European Association for the Study of Diabetes (EASD) heben seine Bedeutung für wichtige patientenrelevante Parameter wie Morbidität, Mortalität und Lebensqualität hervor (Inzucchi et al., 2012), und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) untersucht und bewertet Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu diesem Thema (IQWiG, 2012).

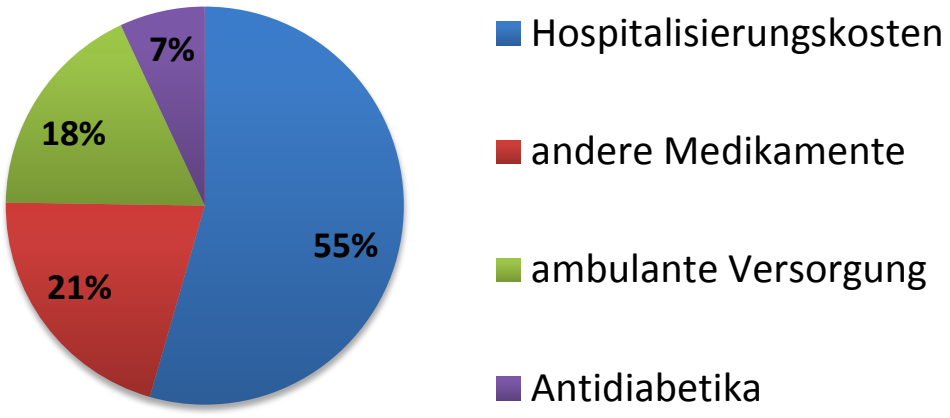
Folglich konzentriert sich die Entwicklung der Behandlungsprogramme auf Ansätze, die diese Problematik berücksichtigen. Neben Lebensstilveränderungen, die den Patienten zur

Umstellung der Ernährung, Gewichtsabnahme und Bewegung anhalten, werden neue, oral zu verabreichende blutzuckersenkende Wirkstoffe benötigt, die Patienten, im Gegensatz zu gebräuchlichen Wirkstoffen wie z. B. Sulfonylharnstoffen oder DPP4-Inhibitoren, bei der Gewichtsabnahme therapeutisch unterstützen und durch eine Beta-Zell-unabhängigen Wirkmechanismus einen günstigen Einfluss auf die Bewahrung der Insulinsekretion und den Blutdruck besitzen.

Typ-2-Diabetes-mellitus und Krankheitslast

Entsprechend der Schwere der mit T2DM verbundenen Folge- und Begleiterkrankungen und der großen Zahl betroffener Patienten (siehe Abschnitt 3.2.3) entstehen große Belastungen für den individuellen Patienten, aber auch für die öffentlichen Gesundheitssysteme. Eine Studie der London School of Economics schätzte die direkten Diabetes-assoziierten Kosten in Deutschland im Jahr 2010 auf 43,3 Milliarden €. Dazu kommen weitere 37,9 Milliarden € an indirekten gesellschaftlichen Kosten durch verminderte Produktivität, Arbeitsabsenzen, vorzeitige Berentung und weitere Sozialleistungen (Kanavos et al., 2012; Köster et al., 2012). Diese Schätzung ist eher noch zu niedrig, da sie bestimmte, schwer bestimmbare Faktoren wie Kosten durch vorzeitige Todesfälle und Kosten für informelle Pflegedienstleistungen nicht berücksichtigt (Kanavos et al., 2012).

Betrachtet man einzelne Komponenten der direkten, mit T2DM-assoziierten Kosten fällt auf, dass ca. Dreiviertel der Gesamtsumme für Hospitalisierungen und nicht-blutzuckersenkende Medikamente ausgegeben werden (Jönsson, 2002). Dies unterstreicht die besonders hohe ökonomische Bedeutung der Diabetes-Begleiterkrankungen. Nach dieser Untersuchung wurden für antidiabetische Medikamente nur 7% der gesamten direkten Kosten der Diabetesbehandlung aufgewendet.



EU: Europäische Union; T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus

Abbildung 6: Verteilung der direkten Kosten in Prozent für T2DM-Patienten im Jahr 1999 in der Europäischen Union (EU) (CODE-2 Studie aus EU inkl. Deutschland, (Jönsson, 2002))

Eine wichtige Rolle spielt bei der Betrachtung der im Zusammenhang mit Diabetes entstehenden Kosten auch das Übergewicht der Patienten. So entstehen durch Adipositas weitere Zusatzkosten bei T2DM-Patienten. Diese wurden im Rahmen einer Krankenkassendatenanalyse für Deutschland belegt (Lengerke et al., 2010). Systematische Literaturrecherchen zeigen ebensolche Ergebnisse auch in anderen europäischen Ländern (von Lengerke und Krauth, 2011). Als ein weiterer kostentreibender Faktor wurde erhöhter Blutdruck im Zusammenhang mit metabolischen Syndrom und T2DM identifiziert (Wille et al., 2011).

Früher Krankheitsbeginn und lange Krankheitsdauer korrelieren mit einem erhöhten Risiko an mikrovaskulären und makrovaskulären Komplikationen zu erkranken. Die dauerhafte Exposition erhöht entsprechend das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (Song und Hardisty, 2009).

Der Nutzen einer medikamentösen Blutzuckerkontrolle in Bezug auf die mögliche Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse konnte durch mehrere klinische Studien nachgewiesen werden (Inzucchi et al., 2012). Im Diabetes Control and Complications Trial wurde dies zuerst für T1DM-Patienten gezeigt (DCCT Research Group, 1998). In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) wurde dies auch für T2DM nachgewiesen: eine stabile Einstellung des Blutzuckers verringerte das Risiko sowohl für mikro- wie auch makrovaskuläre Komplikationen (Stratton et al., 2000). Der stärkste Effekt zeigte sich dabei für die Reduktion des gesamten mikrovaskulären Risikos und für das Risiko einer Amputation oder des Todes durch eine periphere Gefäßerkrankung. Für jeden Prozentpunkt, um den der HbA_{1c}-Wert erniedrigt war, waren die Risikoquotienten um jeweils 37% ($p<0,0001$) und 43% ($p<0,0001$) geringer. Auch die Risiken einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall oder Herzversagen zu erleiden waren signifikant gesenkt (um jeweils 14% ($p<0,0001$), 12% ($p=0,035$) und 16% ($p=0,021$), (Abbildung 4, (Stratton et al., 2000)).

Die Langzeitauswirkungen frühzeitiger therapeutischer Blutzuckersenkung auf das mikro- und makrovaskuläre Erkrankungsrisiko wurden ebenfalls in der UKPDS-Kohorte untersucht. Patienten wurden in drei Gruppen mit entweder (1) konventioneller (Diät) oder intensiver Behandlung bestehend aus (2) Sulfonylharnstoff/Insulin oder, bei übergewichtigen Patienten (>120% Idealgewicht), (3) Metformin randomisiert (Holman et al., 2008). Zum Ende des Beobachtungszeitraums von zehn Jahren konnte trotz einer frühzeitigen Angleichung der Blutzuckerwerte während der Behandlungsphase eine anhaltende Verminderung der Risiken in beiden intensiv behandelten Gruppen festgestellt werden. Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin behandelt worden waren, erfuhren im Laufe der Zeit im Vergleich zur Gruppe mit konventioneller Therapie Risikoreduktionen von 9% ($p=0,04$) für Diabetes-relevante Endpunkte, 24% ($p=0,001$) für mikrovaskuläre Erkrankungen, 15% ($p=0,01$) für Myokardinfarkt und 13% ($p=0,006$) für das Gesamtsterblichkeitsrisiko. Für die mit Metformin behandelte, intensiv therapierte Gruppe waren diese Werte: Diabetes-relevante Endpunkte 21% ($p=0,01$), Myokardinfarkt 33% ($p=0,005$) und Gesamtsterblichkeitsrisiko 27% ($p=0,002$) (Abbildung 7, (Holman et al., 2008)).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass insbesondere hinsichtlich der mikrovaskulären Komplikationen eine langfristig verbesserte Blutzuckerkontrolle (gemessen anhand des $HbA1_c$-Wertes) signifikante Vorteile bringt (Ohkubo et al., 1995; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a; Stratton et al., 2000; Patel et al., 2008) was auch nachdrücklich durch das ADA/EASD-Position Statement bestätigt wird (Inzucchi et al., 2012)

Diese Ergebnisse belegen die Notwendigkeit der frühzeitigen Diagnose des T2DM und der intensiven antihyperglykämischen Therapie in Verbindung mit Lebensstiländerungen und Gewichtsreduktion. Damit können die Häufigkeit schwerer Begleit- und Folgeerkrankungen verringert und Patientenleiden sowie Kosten der T2DM-Behandlung für die Gesundheitssysteme gesenkt werden (Gaede et al., 2003).

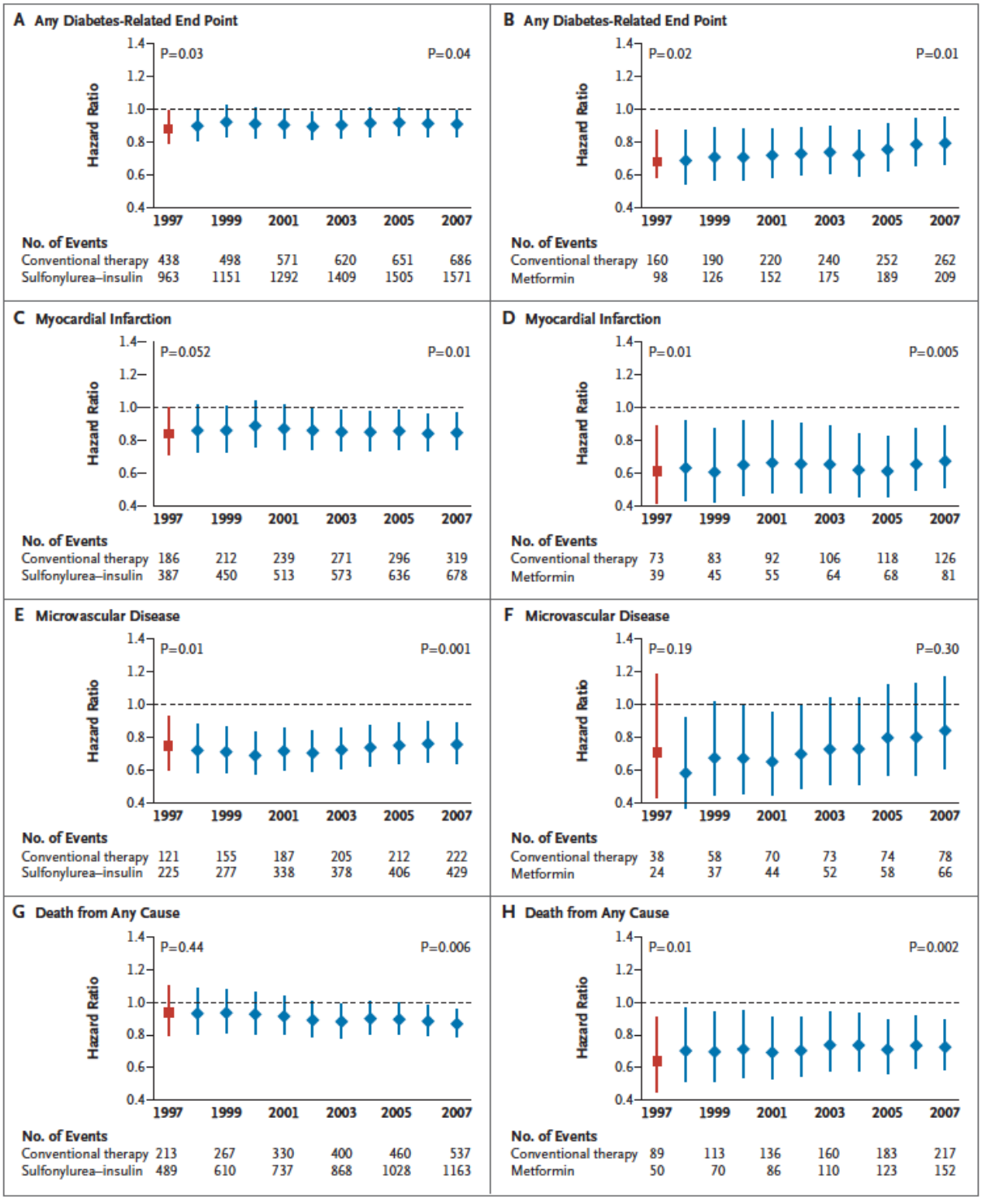


Abbildung 7: Intensive antihyperglykämische Therapie reduziert das Erkrankungsrisiko für Diabetes-assoziierte Komplikationen über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren im Vergleich zu konventioneller Therapie (Diät und Bewegung (Holman et al., 2008)).
(A), (C), (E) und (G) Sulfonylharnstoff- oder Insulin-Gruppe; (B), (D), (F) und (H) Metformin-Gruppe; vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.

Zielpopulation:

Canagliflozin ist zugelassen bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. Außerdem ist Canagliflozin zugelassen als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013).

Im vorliegenden Modul zum AWG A „Monotherapie“ wird eine Population von Patienten betrachtet, die mittels Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren können und bei denen daher die zweite Stufe des in der NVL niedergelegten Therapiealgorithmus - einer Kombination von Diät, Bewegung und pharmakologischen Monotherapie - angezeigt ist (Abbildung 8 (BÄK et al., 2013)). Da die Anwendung von Metformin als Mittel der ersten Wahl bei diesen Patienten laut Fachinformation für Invokana ausgeschlossen ist, ergibt sich daher die Größe der Zielpopulation aus der Zahl derjenigen Patienten, die mit einem oralen Antidiabetikum, welches nicht Metformin ist, in Monotherapie behandelt werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapieziele

Die AkdÄ formuliert in ihren Therapieempfehlungen zur Behandlung des T2DM folgende Therapieziele (AkdÄ, 2009b):

- Reduktion von Mortalität und Morbidität einschließlich des kardiovaskulären Risikos,(BÄK et al., 2013)
- Verhinderung diabetesbedingter akuter und chronischer Komplikationen,
- Beseitigung von Symptomen durch Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleiterkrankungen,
- Verbesserung der Lebensqualität,
- Beseitigung einer sozialen Diskriminierung.

Therapeutische physiologische Zielgrößen werden dabei für die Bereiche Blutglucose, HbA_{1c}, Blutfettwerte, BMI und Blutdruck vorgegeben (Tabelle 3-C).

Tabelle 3-C Therapeutische Zielgrößen für erwachsene Diabetiker (nach (AkdÄ, 2009b))

Indikator	**Zielwertbereich**
Blutglucose (kapillar) nüchtern/präprandial 1-2 Std. postprandial vor dem Schlafengehen	 90–120 mg/dl (5,0 – 6,7 mmol/l) 130–160 mg/dl (7,2 – 8,9 mmol/l) 110–140 mg/dl (6,1 – 7,8 mmol/l)
HbA_{1c}	6,5%
Lipide	LDL-C <100 mg/dl (<2,5 mmol/l) sekundäre Lipid-Ziele: HDL-C >40 mg/dl (>1,0 mmol/l) NüTG <150 mg/dl (<1,7 mmol/l)
BMI	<25 kg/m^2
Blutdruck	systolisch: 130 mmHg diastolisch: 80 mmHg

BMI: Body Mass Index; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A1; HDL-C: High-density-lipoprotein-Cholesterin; LDL-C: Low-density Lipoprotein-Cholesterin; NüTG: Nüchtern-Triglyceride

Davon weichen die in der aktuellen NVL dargestellten Orientierungsgrößen der Therapieziele leicht ab. So sind die angestrebten Blutzuckerzielwerte etwas höher und für den HbA_{1c}-Wert wird ein höherer Zielkorridor von 6,5–7,5% empfohlen. Im Hinblick auf das Körpergewicht wird eine 5- bis 10-prozentige Abnahme empfohlen (BÄK et al., 2013). Untersuchungen an ambulant betreuten Diabetikern zeigten, dass eine aktiv gestaltende Einbeziehung des Patienten eine signifikante Verbesserung der HbA_{1c}-Wertes erreichen kann (Greenfield et al., 1988; Benjamin et al., 1999; Olivarius et al., 2001). Daraus ergibt sich die Forderung einer eng mit dem Patienten abgestimmten, individualisierten Therapie und gemeinsamen Entscheidungsfindung die insbesondere auch Patientenpräferenzen berücksichtigt, die sich in aktuellen Leitlinien und Anforderungen zu strukturierten Behandlungsprogrammen widerspiegelt (Akalin et al., 2009; G-BA, 2009; Ismail-Beigi et al., 2011; BÄK et al., 2013).

Tabelle 3-D: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes-mellitus (nach (BÄK et al., 2013))

Indikator	**Orientierungsgrößen der Therapieziele**
Nüchtern-/präprandiale Plasmaglucose (venös)	100–125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)
Postprandiale Plasmaglucose (venös) 1-2 Std. postprandial	140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l)
Indikator	**Individualisierung der Therapieziele**
HbA_{1c}	HbA_{1c}-Zielkorridor zur Primärprävention von Folgekomplikationen von 6,5% bis 7,5% (48 bis 58 mmol/mol). Worauf man im Korridor abzielt hängt von folgenden individuellen Aspekten ab: • Patientenwille nach Aufklärung • Alter und Komorbidität (je jünger und gesünder, desto näher am empfohlenen Ziel-HbA_{1c}) • Abwägung von Nutzen und Risiken (Hypoglykämien, Gewichtszunahme) der Substanzen • Art der eingesetzten Substanz (mit Metformin um 7%, ggf. bei guter Verträglichkeit auch darunter, mit Glibenclamid und Insulin maximale Senkung auf 7%).
Lipide	Bezüglich des speziellen Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Behandlung werden zwei Strategien diskutiert: • LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwert <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) (DDG,DGIM); • Strategie der festen Statin-Dosis (AkdÄ, DEGAM).
Gewichtsabnahme bei Übergewicht	Bei BMI von 27 bis 35 kg/m^2: 5% Gewichtsabnahme Bei BMI >35 kg/m^2: >10% Gewichtsabnahme
Blutdruck	Systolischer Blutdruck: <140 mmHg; Diastolischer Blutdruck: 80 mmHg

AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; BMI: Body Mass Index; DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1; LDL: Low-density Lipoprotein-Cholesterin

Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien

Die NVL sieht zur Vermeidung von Folgekomplikationen das Erreichen eines HbA1c-Korridors zwischen 6,5-7,5% vor. Dies jedoch unter Berücksichtigung individualisierter Therapieziele, die nach Maßgabe der Patientenpräferenz, dem Alter, möglicherweise vorliegenden Komorbiditäten, einer Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bestimmter Wirkstoffe und Art der einzusetzenden Therapie zu treffen sind (BÄK et al., 2013). Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5% sollte dabei nur erfolgen, wenn eine Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar ist oder wenn eine Absenkung durch Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (wie z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) haben und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (BÄK et al., 2013).

Gegenwärtig verwendete Therapien haben zum Teil erhebliche Nebenwirkungen und führen dadurch zu suboptimalen Therapieergebnissen. So führen z. B. Sulfonylharnstoffe und Insuline zu Gewichtszunahme und bergen ein signifikantes Hypoglykämierisiko (Tabelle 3-E, (Zammitt und Frier, 2005; Barnett et al., 2010; Tschöpe et al., 2011)). Milde Hypoglykämien sind gekennzeichnet durch Kopfschmerzen, Verstimmung und Konzentrationsschwäche. Bei weiter abfallendem Blutglucosespiegel treten Krampfanfälle, Lähmungen (Hemiplegie), Sprachstörungen (Aphasien) bis hin zu Somnolenz, hypoglykämischer Schock, zentrale Atem- und Kreislaufstörungen und Koma auf. Hypoglykämien bergen sowohl ein direktes als auch, durch Unfälle verursachtes, indirektes Mortalitätsrisiko.

Mehrere große Studien wie ADVANCE, ACCORD und VADT haben das erhöhte Auftreten von hypoglykämischen Episoden im Zusammenhang mit intensiver antihyperglykämischer Behandlung untersucht (Turnbull et al., 2009), und auf eine mögliche Assoziation von hypoglykämischen Ereignissen mit erhöhter Mortalität und Morbidität wurde hingewiesen (Bloomgarden, 2008). Darüber hinaus sind die negativen Auswirkungen von hypoglykämischen Episoden auf die Lebensqualität von T2DM-Patienten gut untersucht. Sowohl die Schwere als auch die Häufigkeit korrelieren mit einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Davis et al., 2005; Marrett et al., 2009; Barnett et al., 2010). Berufsausübung, Produktivität, und vielerlei Aktivitäten des täglichen Lebens sind betroffen.

Dies hat auch direkte rechtliche Konsequenzen und spiegelt sich z. B. in der Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr. Nach § 11 Abs. 1 Fahrerlaubnisverordnung (FeV) müssen Bewerber um eine Fahrerlaubnis die hierfür notwendigen körperlichen und geistigen Anforderungen erfüllen. In der zugehörigen Anlage 4 wird Diabetikern mit Neigung zu schweren Stoffwechselentgleisungen eine allgemeine und auch bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen aller Klassen abgesprochen. Erst nach einer erfolgreichen

Einstellung und stabiler Stoffwechsellage kann von einer (unter Umständen bedingten) Eignung ausgegangen werden. Bei ausgeglichener Stoffwechsellage unter Therapie mit Diät oder oralen Antidiabetika mit niedrigem Hypoglykämierisiko (5.3) und bei medikamentöser Therapie mit hohem Hypoglykämierisiko (5.4) ist für Kraftfahrzeuge der Klassen A, A1, A2, B, BE, AM, L und T (Gruppe 1) eine Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen gegeben, während eine Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen der Klassen C, C1, CE, C1E, D, D1, DE, D1E, FzF (Gruppe 2) nur „ausnahmsweise, bei guter Stoffwechselführung ohne Unterzuckerung über etwa drei Monate“ besteht. Während bei ausgeglichener Stoffwechsellage unter Therapie mit Diät oder oralen Antidiabetika mit niedrigem Hypoglykämierisiko eine Nachuntersuchung verpflichtend ist, müssen bei einer medikamentösen Therapie mit hohem Hypoglykämierisiko (z.B. Insulin) regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. (Bundesministerium der Justiz, 2013). Werden dabei Unterzuckerungen festgestellt oder ist der Fahrer in einen Unfall verwickelt, bei dem eine Unterzuckerung eine Rolle gespielt haben könnte, ist die Fahrerlaubnis zu entziehen.

Diese Vorgaben werden durch die Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung (Gräcmann und Albrecht, 2010) folgendermaßen konkretisiert:

- Wer als Diabetiker zu schweren Stoffwechselentgleisungen mit Hypoglykämien mit Kontrollverlust, Verhaltensstörungen oder Bewusstseinsbeeinträchtigungen oder Hyperglykämien mit ausgeprägten Symptomen wie z. B. Schwäche, Übelkeit, Erbrechen oder Bewusstseinsbeeinträchtigungen neigt, ist nicht in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen beider Gruppen gerecht zu werden.

- Wer als Diabetiker mit Insulin behandelt wird, ist in der Regel nicht in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 gerecht zu werden. Ausnahmen setzen außergewöhnliche Umstände voraus, die in einem ausführlichen Gutachten im Einzelnen zu beschreiben sind. Neben regelmäßigen ärztlichen Kontrollen sind Nachbegutachtungen im Abstand von höchstens zwei Jahren erforderlich.

- Diabetiker, die mit oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp behandelt werden, sind in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 gerecht zu werden, wenn vor der Genehmigung eine gute Stoffwechselführung ohne Hypoglykämien über etwa drei Monate vorlag.

- Die Voraussetzungen zum sicheren Führen von Kraftfahrzeugen können durch unzureichende Behandlung, durch Nebenwirkungen der Behandlung oder durch Komplikationen der Erkrankung eingeschränkt oder ausgeschlossen sein.

Die Art der Behandlung eines Diabetes-mellitus hat daher maßgeblichen Einfluss auf die Fahrtauglichkeit und damit (nicht nur für Berufskraftfahrer) auch auf den im System der GKV so wichtigen Faktor der Arbeitsfähigkeit (siehe dazu z.B. die Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses über die Beurteilung der Arbeitsfähigkeit und die Maßnahmen zu stufenweisen Wiedereingliederung nach § 92 Abs. 1 s. 2 Nr. 7 SGB V.) So können auch die

Nebenwirkungen eines Medikaments, das ärztlich verordnet wurde, eine krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit auslösen (BSG, 3 RK 26/70 vom 23.11.1971), die - im Sinne des Systems der GKV - auch die Verhinderung eine Arbeitsstelle aufzusuchen einschließt.

Im Phase-III-Studienprogramm zeigte Canagliflozin in der Monotherapie eine Hypoglykämierate auf Placeboniveau und in der Vergleichsstudie zu Sulfonylharnstoffen eine deutlich geringere Hypoglykämie-Inzidenz als Glimepirid. Bei Patienten mit entsprechendem Hypoglykämierisiko kann das Eigen- oder Fremdgefährdungsrisiko durch eine Behandlung mit Canagliflozin gegenüber einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen deutlich gesenkt und über die Erhaltung oder Wiederherstellung der Fahrtauglichkeit ein wesentlicher Beitrag zur Erhaltung oder Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit geleistet werden.

Negative Erfahrungen von T2DM-Patienten mit antihyperglykämischen Arzneimitteln können so zu einer verminderten Therapieadhärenz führen und den Behandlungserfolg in Frage stellen (Barnett et al., 2010). Aus diesen Gründen stellt die Vermeidung von therapiebedingten hypoglykämischen Episoden ein eigenes, wichtiges Therapieziel in der Behandlung des T2DM dar.

Gewichtsreduktion

In einem gemeinsamen Positionspapier fassen die ADA und die EASD die Bedeutung einer Gewichtsveränderung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus wie folgt zusammen: „Eine Gewichtsabnahme, die allein durch Diät oder mit zusätzlichen Medikamenten oder chirurgischen Eingriffen erreicht wird, verbessert die Glykämiekontrolle und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bereits eine geringe Gewichtsabnahme (5-10%) trägt spürbar zur besseren Glykämiekontrolle bei“ (Inzucchi et al., 2012).

Verschiedene Untersuchungen bestätigen die Relevanz einer intendierten Gewichtsabnahme bei Typ-2-Diabetes-mellitus. Eine retrospektive Analyse bei 189 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern (BMI >25 kg/m^2) kommt zu dem Ergebnis, dass sich mit jedem Kilogramm Gewichtsverlust im ersten Jahr nach Diabetesdiagnose die Lebenserwartung der Patienten um 3-4 Monate verlängerte (Lean et al., 1990). Eine prospektive Analyse der 12-Jahresdaten von 4.970 übergewichtigen Patienten mit T2DM zeigte eine Assoziation einer Gewichtsabnahme mit einer Reduktion der Gesamtmortalität um 25% und mit einer Abnahme der kardiovaskulär und diabetesbedingten Sterblichkeit um 28 Prozent. Am meisten profitierten Patienten mit einer Gewichtsabnahme zwischen 9 und 13 kg (10-15% des ursprünglichen Gewichts) mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um ca. 33%. Bei Gewichtsreduktionen um mehr als 30 kg zeigte sich dagegen ein leichter Anstieg der Mortalität (Williamson et al., 2000). Wing et al. haben die Effekte einer moderaten Gewichtsabnahme bei 114 Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Nach der einjährigen Beobachtungsphase wiesen Studienteilnehmer mit einer Gewichtsreduktion von mehr als 6,9 kg oder mehr als 5% des Körpergewichts eine signifikante Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes auf im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsabnahme (Wing et al., 1987). Patienten mit einer weniger ausgeprägten Gewichtsreduktion wiesen keine signifikanten Veränderungen auf. Studienteilnehmer mit einer Gewichtszunahme zeigten hingegen eine signifikante Verschlechterung ihres HbA_{1c}-Wertes.

Eine Metaanalyse von Anderson und Konz weist darauf hin, dass eine Gewichtsabnahme mit signifikanten Verbesserungen bei wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren einhergeht. Dies betraf die Parameter Serum-Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, HDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Blutglucose (Anderson und Konz, 2001).

Die Look AHEAD (Action For Health in Diabetes)-Studie hat die Langzeiteffekte einer intensivierten Lebensstiländerung mit Gewichtsabnahme und Steigerung der körperlichen Aktivität auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei übergewichtigen oder adipösen T2DM-Patienten untersucht (Unick et al., 2011). Die Studie wurde kürzlich abgebrochen, da auch nach elf Jahren kein signifikanter Unterschied bei der Rate von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zwischen der Interventionsgruppe (intensive Lebensstil-Änderung) und der Kontrollgruppe (übliche Beratung) erkennbar war (NIH, 2012). Allerdings zeigen weitere Analysen aus der Studie, dass Patienten aus der Interventionsgruppe von deutlich besseren Ergebnissen bei der Mobilität im SF-36 (Short Form Health Service; Physical Functioning Subscale) profitierten: In einem vierjährigen Beobachtungszeitraum wurden die Einschränkungen der Mobilität hier um 48 Prozent reduziert. Signifikante Mediatoren dieses günstigen Effekts waren sowohl die Gewichtsabnahme als auch die verbesserte körperliche Fitness ($p<0.001$ für beide Variablen): Durch den Gewichtsverlust und die verbesserte Fitness wurde die Abnahme der Mobilität bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus deutlich verlangsamt (Rejeski et al., 2012). Die Mobilität bzw. Einschränkungen der Mobilität gelten als wichtige Einflussfaktoren auf die Lebensqualität (Rejeski et al., 2012). So erreicht Canagliflozin durch eine Unterstützung der Gewichtsreduktion eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Aufgrund seiner nachgewiesenen Bedeutung für die Pathogenese des T2DM hat die Reduktion des Körpergewichtes als Therapieziel Eingang in die relevanten Behandlungsleitlinien gefunden. So sieht die Handlungsleitlinie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bei übergewichtigen T2DM-Patienten das Erreichen eines BMI von <25 kg/m^2 vor (Tabelle 3-C, (AkdÄ, 2009b). Die NVL beschreibt als Orientierungsgröße eine Gewichtsabnahme von 5% bei einem BMI von 27 bis 35 kg/m^2 und eine Gewichtsabnahme von >10% bei einem BMI >35 kg/m^2 (Tabelle 3-E, (BÄK et al., 2013)).

Das Erreichen von Körpergewichtszielen kann, neben Ernährungsumstellung und Diät, auch von der verwendeten Pharmakotherapie abhängen. Während Sulfonylharnstoffe und Insuline eine Gewichtszunahme begünstigen, sind *insulinunabhängige* Antidiabetika gewichtsneutral oder führen, wie im Fall der SGLT-2-Inhibitoren, sogar zu einer signifikanten therapeutischen Gewichtsreduktion. Das gemeinsame Positionspapier der ADA und EASD betont daher die Wichtigkeit, unnötige Gewichtszunahmen in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus durch optimale Auswahl der Medikation und durch Dosisfindung zu vermeiden (Inzucchi et al., 2012). Janssen-Cilag hält Gewichtsveränderung für einen patientenrelevanten Morbiditätsparameter und stellt aus diesem Grund im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin (siehe AWG B, Modul 4B) klinische Daten zur Gewichtsentwicklung während der Therapie mit Canagliflozin und der entsprechenden Vergleichstherapie dar.

Therapie des Bluthochdrucks

Bluthochdruck führt bei T2DM-Patienten zu einer gesteigerten kardiovaskulären Mortalität und erhöhten Inzidenz von Schlaganfall, koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Zudem findet sich im Zusammenhang mit erhöhtem Blutdruck ein signifikant erhöhtes Risiko Komplikationen der Niere und anderer Organe zu erleiden (Epstein und Sowers, 1992; Grossman und Messerli, 1996). Somit ist die Senkung des Blutdrucks ein wesentliches Therapieziel zur Vermeidung von kardio- und zerebrovaskuläre Mortalität und Morbidität (G-BA, 2009). Eine moderate Senkung des Blutdrucks, wie sie durch Canagliflozin erzielt werden kann, könnte sich daher positiv auf diabetische Begleitkomplikationen auswirken und z. B. die Progression der diabetischen Nephropathie verzögern (Mogensen, 1982);(Klein et al., 1989; Adler et al., 2000);(UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b) und die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren (Zanchetti und Ruilope, 2002). Bereits moderate Absenkungen des systolischen Blutdrucks zwischen 2 und 5 mmHg senken signifikant die kardiovaskuläre Mortalität (Whelton et al., 2002). In den Meta-Analysen von Turnbull und Law konnte gezeigt werden, dass es unabhängig von Alter, der betrachteten Intervention, kardiovaskulärer Erkrankung oder Blutdruck bei Studienbeginn einen Vorteil bei einer blutdrucksenkenden Therapie für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gibt (Turnbull, 2008; Law, 2009). Die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)-Studie konnte bei Typ-2-Diabetes-mellitus Patienten zeigen, dass ein therapeutischer Nutzen einer blutdrucksenkenden Therapie in dieser Patientenpopulation besteht (Orchard, 1998). Die Senkung des Blutdrucks durch Canagliflozin könnte daher ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden sein.

Die Therapieempfehlungen der AkdÄ sehen einen Zielbereich für die antihypertensive Therapie von systolisch ≤130 mmHg und diastolisch ≤80 mmHg vor, die NVL von <140 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch (AkdÄ, 2009a).

In der Leitlinienaktualisierung „Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie 2011“ der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL, Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention (Deutsche Hochdruckliga, 2011) wird für alle T2DM-Patienten mit Bluthochdruck eine intensive Behandlung mit Allgemeinmaßnahmen gefordert. In den Vordergrund gestellt werden dabei neben einer Begrenzung der Kochsalzeinnahme die Reduktion des Körpergewichtes. Als Zielkorridor werden Blutdruckwerte von systolisch 130-140 mmHg und diastolisch 80-85 mmHg angegeben. Die antihypertensive Therapie bei T2DM-Patienten wird als besonders schwierig beschrieben und kann häufig eine Kombination von zwei oder mehr antihypertensiven Wirkstoffen erfordern (Deutsche Hochdruckliga, 2011).

Therapeutischer Bedarf

Die erfolgreiche Behandlung von T2DM ist aufgrund der zahlreichen Wechselbeziehungen zwischen den der Krankheit zugrundeliegenden Faktoren äußerst komplex und schließt zum Erreichen der Therapieziele neben der pharmakologischen Blutzuckersenkung und Anpassungen der Lebensgewohnheiten auch die Behandlung von Begleiterkrankungen ein

(Gaede et al., 2003). Dieser integrierte Therapieansatz kann ein Fortschreiten der Erkrankung in der Regel aber nicht vollständig aufhalten.

In der prospektiven Studie „Diabetes in Germany“ wurde der Erfolg der Behandlung von Hyperglykämie, Hypertonie und weiteren Parametern und die Umsetzung nationaler und internationaler Leitlinien bei T2DM-Patienten untersucht (Ott et al., 2009). Über einen Zeitraum von vier Jahren erreichten dabei nur zwischen 36,9 und 42,9% der Patienten den Zielbereich eines mittleren HbA_{1c}-Wertes von ≤6,5%. Der Zielbereich eines mittleren Blutdrucks von ≤130/85 mmHg wurde nur von 24,05-26,95% der Patienten erreicht (Ott et al., 2009). Ähnliche Ergebnisse wurden für die Erreichung der Zielbereiche für Blutfettwerte berichtet. Diese Zahlen unterstreichen den dringenden Bedarf einer Optimierung der medikamentösen Behandlung des T2DM, die insbesondere auch auf die Verbesserung der für die Begleiterkrankungen so wichtigen Risikofaktoren wie Hypertonie und Gewichtsentwicklung Rücksicht nimmt.

Dem Patientenverhalten kommt bei der Behandlung von T2DM eine überragende Bedeutung zu. T2DM gilt deshalb auch als „self-managed disease“. Nur wenn eine starke Beteiligung des Patienten und eine optimale Adhärenz zum vereinbarten Behandlungsplan gewährleistet ist, wird der Patient die Behandlungsziele auch erreichen können (Tomsky et al., 2008). Die American Association of Diabetes Educators hat eine Reihe von durch den Patienten selbst erbrachten Faktoren identifiziert, die einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Therapie haben, darunter gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, regelmäßige Selbstmessung von Blutzucker, Blutdruck und Gewicht und zuverlässige Medikamenteneinnahme (Tomsky et al., 2008). Gewichtszunahmen, die durch Antidiabetika hervorgerufen werden, könnten die Therapieadhärenz negativ beeinflussen und sich auf die Mitarbeit der Patienten auswirken. Nehmen die Patienten trotz einer Diät aufgrund der Medikamenteneinnahme zu, könnte das dazu führen, dass die Patienten ihre Diät aufgrund einer empfundenen Unwirksamkeit abbrechen und wieder in alte Ernährungsmuster zurückfallen.

Gegenwärtig verfügbare Therapien haben zum Teil negative Auswirkungen auf das Patientenverhalten und führen dadurch zu suboptimalen Therapieergebnissen. So führen z. B. Sulfonylharnstoffe und Insuline zu Gewichtszunahme und bergen weiter ein signifikantes Hypoglykämierisiko (Tabelle 3-E, (Zammitt und Frier, 2005; Barnett et al., 2010; Tschöpe et al., 2011)). Wie oben erwähnt, kann eine Gewichtsreduktion bei Typ-2-Diabetikern positive Auswirkungen auf wesentliche kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie auf die Lebensqualität haben. Zahlreiche Studien zu Therapiepräferenzen und der Wichtigkeit verschiedener Parameter für T2DM-Patienten zeigen eine herausragende Bedeutung der Auswirkungen der Behandlung auf das Körpergewicht (Matza et al., 2007; Porzsolt et al., 2010; Bogelund et al., 2011; Mohamed et al., 2013).

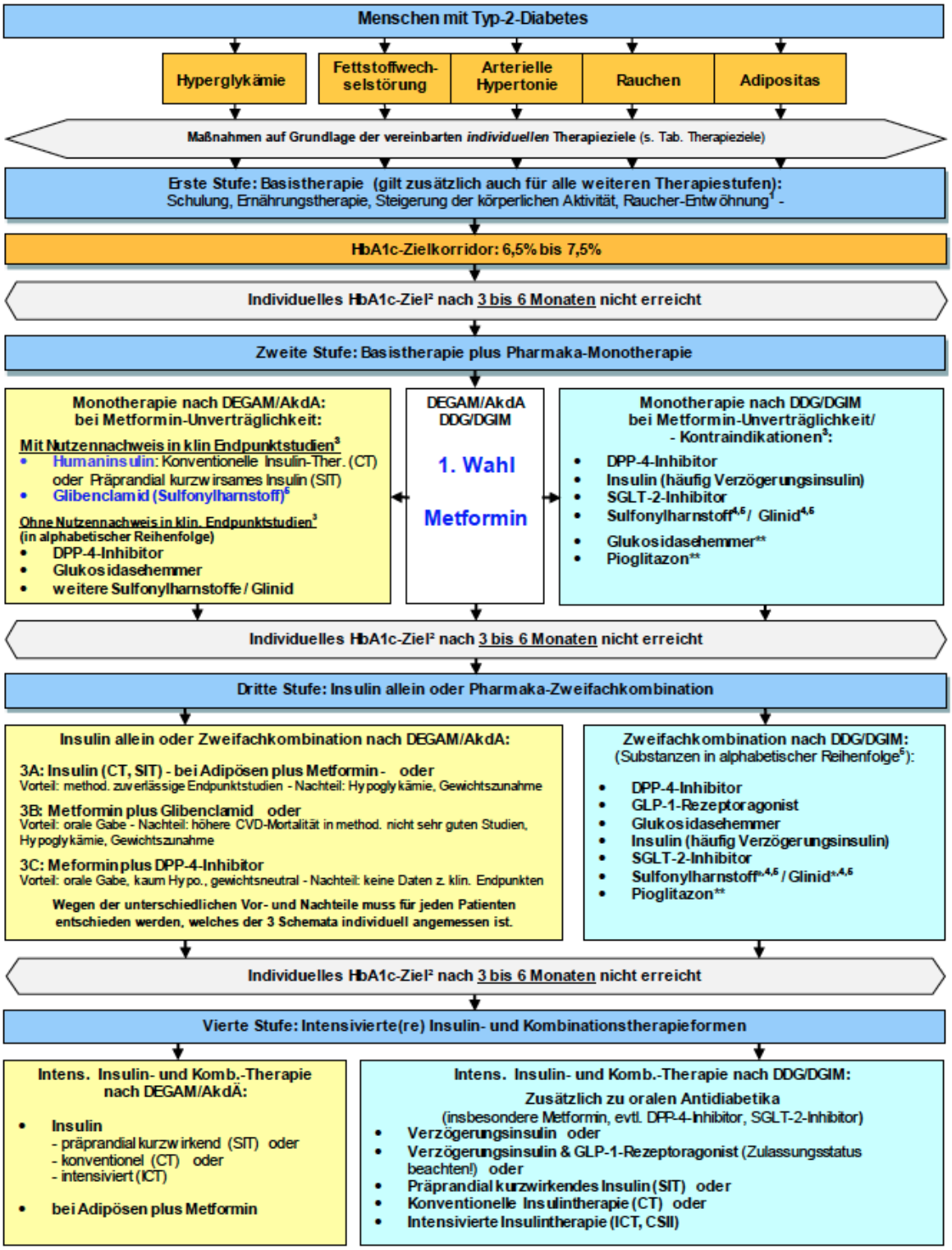
Therapieformen, die für den Patienten zu spürbaren Verbesserungen (z. B. Gewichtsabnahme) führen und unerwünschte Ereignisse vermeiden, steigern Wohlbefinden und Selbstwertgefühl und damit die Motivation eigenverantwortlich mit der Erkrankung umzugehen und durch aktive Mitarbeit und Adhärenz den Behandlungserfolg zu sichern. Eine Therapie, die diese

klinischen und patientenzentrierten Ziele verfolgt, erfüllt einen wichtigen bestehenden Bedarf in der Behandlung von Patienten mit T2DM.

Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten

Das gemeinsame aktuelle Positionspapier der ADA und EASD sowie die Nationalen Versorgungsleitlinien fordern einen patientenzentrierten, individuellen Behandlungsansatz, der die Bedürfnisse, Präferenzen und Verträglichkeiten eines Patienten berücksichtigt, um individuelle Behandlungsziele und Methoden festzulegen (Inzucchi et al., 2012; BÄK et al., 2013).

Zur Pharmakotherapie der Hyperglykämie sehen ADA/EASD und die NVL den Einsatz einer Reihe von Wirkstoffen vor, die sich in verschiedene Wirkstoffklassen zusammenfassen lassen (Tabelle 3-E, (Inzucchi et al., 2012; BÄK et al., 2013)). Im Therapiealgorithmus der NVL ist der erste Einsatz von pharmakologischen Behandlungsoptionen in der zweiten Stufe vorgesehen, wenn die Basistherapie alleine (Schulung, Ernährungsumstellung, Bewegung, Raucher-Entwöhnung) keine zufriedenstellende Senkung des Blutzuckers erbracht hat. Dabei wird bevorzugt eine Monotherapie mit Metformin als erste Wahl empfohlen. Weitere mögliche Wirkstoffe, die als Monotherapie auf dieser Stufe zum Einsatz kommen können sind Sulfonylharnstoffe, Insuline (in der Regel Verzögerungsinsuline), DPP-4-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren, Glucosidasehemmer oder Pioglitazon. Auf der dritten Stufe wird der Einsatz von Insulin alleine oder in Verbindung mit Metformin oder eine Zweifach OAD-Kombinationsbehandlung (OAD=Orales Antidiabetikum) beschrieben, bevor auf der vierten Stufe intensivierte Insulinbehandlungen und Kombinationstherapieformen vorgesehen sind (Abbildung 8) In Tabelle 3-E sind diese Wirkstoffklassen mit ihren spezifischen Vor- und Nachteilen zusammengefasst.



AkDÄ: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft; CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-like Peptide-1; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A; SGLT-2: Sodium/Glucose Cotransporter-2

Abbildung 8: Therapiealgorithmus Medikamentöse Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus (aus (BÄK et al., 2013))

Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insuline

Seit Jahrzehnten als Antidiabetika im Gebrauch sind Wirkstoffe der Klassen der Biguanide (Metformin), der Sulfonylharnstoffe und der Insuline. Ihre Verordnung wird aufgrund der vorhandenen großen klinischen Erfahrung und ihrer geringen Tagestherapiekosten durch strukturierte Behandlungsprogramme und Leitsubstanzquotenregelungen unterstützt. Sie senken zuverlässig den Blutzuckerwert und ihre positive Wirkung zur Vermeidung von Begleit- und Folgeerkrankungen ist nachgewiesen (Stratton et al., 2000; Holman et al., 2008).

Die Wirkstoffe dieser drei Klassen sind mit spezifischen Nachteilen behaftet, die ihre Einnahme mit für den Patienten unangenehmen Nebenwirkungen verbindet (Tabelle 3-E, (Inzucchi et al., 2012)).

Metformin

Metformin führt sehr häufig und besonders bei Therapiebeginn zu gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Appetitverlust. Eine weitere häufig beobachtete Nebenwirkung ist Geschmacksveränderung (Fachinformation Metformin-CT 1000 mg Filmtabletten. Stand: September, 2013). Zudem ist Metformin in einer Reihe von Situationen kontraindiziert. Diese sind neben einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff im Einzelnen: diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma, Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <60 ml/min), akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können (z. B. Dehydratation, schwere Infektionen, Schock), intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln, akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können (z. B. kardiale oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock), Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus sowie während der Stillzeit (Fachinformation Metformin-CT 1000 mg Filmtabletten. Stand: September, 2013).

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe führen häufig zu einer Gewichtszunahme des Patienten (Nauck et al., 2011). Auch in der Studie DIA3009, in der Canagliflozin direkt mit Glimepirid verglichen wurde, zeigte sich eine Gewichtszunahme bei den mit Glimepirid behandelten Patienten von im Mittel 1,4% (Cefalu et al., 2013). Da Übergewicht ein bedeutender Risikofaktor bei T2DM darstellt und Patienten gehalten sind abzunehmen, können Sulfonylharnstoffe das Erreichen persönlicher Ziele eines individualisierten Behandlungsplans bedeutsam erschweren. Ein weiterer Nachteil ist das erhöhte Risiko unter Sulfonylharnstoffbehandlung hypoglykämische Episoden zu erleiden (Zammitt und Frier, 2005; Barnett et al., 2010; Tschöpe et al., 2011; BÄK et al., 2013). Aus diesem Grund müssen Sulfonylharnstoffe zu Beginn und während der Behandlung vorsichtig dosiert werden (Titration) (Fachinformation Glimepirid-ratiopharm 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013). Hypoglykämien können insbesondere durch folgende Faktoren begünstigt werden: mangelnde Bereitschaft oder (z. B. bei älteren Patienten) Unfähigkeit des Patienten zur Mitarbeit, Unterernährung, unregelmäßige oder ausgelassene Mahlzeiten bzw. Fastenperioden, Ungleichgewicht zwischen körperlicher Betätigung und Kohlenhydrataufnahme; Änderungen der Diät, Alkoholkonsum, insbesondere in Verbindung mit ausgelassenen Mahlzeiten, eingeschränkte Nierenfunktion, schwere

Leberfunktionsstörung, Überdosierung (Fachinformation Glimepirid-ratiopharm 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013).

Hypoglykämische Symptome reichen dabei je nach Ausmaß der Unterzuckerung von Mattigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit mit Erbrechen, Heißhunger über Depressionen, Verwirrtheit, Sprach- und Sehstörungen, Aphasie, Wahrnehmungs-/Empfindungsstörungen, Schwindel, Hilflosigkeit, Delirium, zerebrale Krampfanfälle, bis hin zum Koma (Fachinformation Glimepirid-ratiopharm 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013). Sind hypoglykämische Episoden in leichter Form für den Patienten unangenehm, so können sie in schwerer Form durchaus lebensbedrohliche Ausmaße annehmen. Obwohl die Einnahme von Sulfonylharnstoffen das Bedienen von Maschinen oder das Führen von Fahrzeugen nicht generell ausschließt, wird Patienten geraten zur Vermeidung von Hypoglykämien Vorsichtsmaßnahmen wie regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle und besonders regelmäßige Nahrungseinnahme zu treffen. Dies ist bei Personen mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. Zu hohe Nahrungsaufnahme aus Angst vor Hypoglykämien kann wiederum die unerwünschte Gewichtszunahme weiter begünstigen. In diesen Fällen ist laut Fachinformation zu prüfen, ob das Führen von Kraftfahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen ratsam ist (Fachinformation Glimepirid-ratiopharm 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013). Nach § 11 Abs. 1 Fahrerlaubnisverordnung (FeV), Anlage 4 wird Diabetikern mit Neigung zu schweren Stoffwechselentgleisungen eine allgemeine und auch bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen aller Klassen abgesprochen. Erst nach einer erfolgreichen Einstellung und stabiler Stoffwechsellage kann von einer (unter Umständen bedingten) Eignung ausgegangen werden. Bei ausgeglichener Stoffwechsellage ist für Kraftfahrzeuge der Klassen der Gruppe 1 (PKW, Krafträder) eine Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen gegeben, während eine Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen der Klassen der Gruppe 2 (Nutzfahrzeuge, Omnibusse) nur „ausnahmsweise, bei guter Stoffwechselführung ohne Unterzuckerung über etwa drei Monate“ besteht. Während bei ausgeglichener Stoffwechsellage unter Therapie mit Diät oder oralen Antidiabetika mit niedrigem Hypoglykämierisiko eine Nachuntersuchung verpflichtend ist, müssen bei einer medikamentösen Therapie mit hohem Hypoglykämierisiko regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. (Bundesministerium der Justiz, 2013).

Sulfonylharnstoffe verfügen über eine begrenzte Langzeitwirksamkeit, d. h. nach Einnahme über mehrere Monate lässt durch die andauernde Überstimulierung und Erschöpfung der pankreatischen Beta-Zellen die gewünschte blutzuckersenkende Wirkung nach nach (Wright et al., 2002; Cook et al., 2005; Kahn et al., 2006; Nauck et al., 2011; Cefalu et al., 2013). Die NVL zur Therapie des T2DM sieht deshalb nur eine bedingte Eignung der Sulfonylharnstoffe zur Langzeittherapie (BÄK et al., 2013).

Viele retrospektive Analysen haben Hinweise auf eine signifikante Zunahme kardiovaskulärer Komplikationen und Mortalität bei Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen, insbesondere in Kombination mit Metformin behandelt wurden, erbracht (Evans et al., 2006; Tzoulaki et al., 2009; Schramm et al., 2011). Diese Ergebnisse, zusammen mit dem für viele T2DM-Patienten inakzeptablen Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme und dem Risiko schwerer

Hypoglykämien, führen für Sulfonylharnstoffe zu einem im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika erhöhten Risikoprofil (BÄK et al., 2013).

Insuline

Insuline stellen durch ihre effektive blutzuckersenkende Wirkung, ihre nachgewiesene Wirkung zur Senkung von Komplikationen und die große klinische Erfahrung in ihrer Anwendung einen Goldstandard in der antihyperglykämischen Therapie dar. Aufgrund der aufwändigen Verabreichung – als Peptidhormone müssen sie injiziert werden – stellen sie jedoch besondere Anforderungen an die ärztliche Betreuung und die Mitarbeit des Patienten und sind im Therapiealgorithmus der NVL frühestens als 2. Wahl in der 2. Eskalationsstufe vorgesehen (). So muss vor der Einleitung einer Insulintherapie geprüft werden, ob ein echtes Versagen der Behandlung mit OAD vorliegt oder die Wirkung dieser nur vorübergehend (z. B. durch Infekte, Operationen, andere Begleiterkrankungen) beeinträchtigt ist (BÄK et al., 2013).

Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Plasmaglucose-Selbstkontrolle praktiziert und dokumentiert werden (BÄK et al., 2013). Eine Blutzuckerselbstkontrolle ist dabei je nach Therapieform ungefähr zwei- bis viermal pro Tag erforderlich, das Protokoll dient zur Erfassung aller Informationen, die zur Beurteilung der Stoffwechsellage und der damit verbundenen Bestimmung der angemessenen Insulindosis notwendig sind. Daher stellt eine Insulintherapie für den Patienten eine nicht unerhebliche, zusätzliche Alltagsbelastung dar. Bei Anwendung einer konventionellen Insulintherapie ist der Patient durch die Einhaltung fixer Injektions- und Esszeiten zusätzlich in seiner Lebensgestaltung eingeschränkt. Mehr Flexibilität bietet dagegen die sogenannte intensivierte Insulintherapie, bei der die Insulingabe an die aktuelle Stoffwechsellage angepasst wird, sie erfordert aber auch ein höheres Maß an Kooperation und Eigenverantwortung des Patienten (AkdÄ, 2009a). Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Sicherstellung einer adäquaten metabolischen Kontrolle durch sämtliche beschriebenen Insulinregimes mit zum Teil signifikantem Schulungsaufwand, hohem Ressourcenverbrauch (Blutzuckermessungen) und deutlichen Einschränkungen für einen flexiblen, selbstbestimmten Lebensstil der Patienten assoziiert ist.

Ein weiterer Nachteil von Insulinen ist ihre unerwünschte Wirkung über therapierelevante Zeiträume zu Gewichtszunahme zu führen (AkdÄ, 2009a; Matthaei et al., 2009), da sie einerseits die Glucoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe und die Glycogensynthese stimulieren und andererseits die Gluconeogenese in Leber, Muskel- und Fettgewebe sowie die Lipolyse im Fettgewebe hemmen (Matthaei et al., 2009). Übergewicht trägt entscheidend zur Entwicklung des T2DM bei, dementsprechend wird eine Gewichtsreduktion bei Diabetikern explizit in den Leitlinien empfohlen (AkdÄ, 2009a). Eine weitere Gewichtszunahme wirkt, neben dem mit Adipositas einhergehenden erhöhten makrovaskulären Risiko, möglicherweide demotivierend und kann zu einer mangelnden Therapietreue und Unzufriedenheit der Patienten führen (AkdÄ, 2009a).

Bei Anwendung von Verzögerungs- bzw. Mischinsulinen ist das Auslassen einer Mahlzeit oder unerwartete körperliche Belastung mit einem erheblichen Hypoglykämierisiko

verbunden, ebenso eine versehentliche Überdosierung bei Applikation jeglicher Insulinform (AkdÄ, 2009a; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2013). Es bestehen dieselben Nebenwirkungen bei Hypoglykämien, die bereits im Abschnitt Sulfonylharnstoffe beschrieben sind. Bestimmte Berufsgruppen wie z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten, sowie allein lebende Senioren sind besonders hypoglykämiegefährdet. Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit und kann auch zum Entzug der Fahrerlaubnis führen, da für die Erlaubnis zum Führen eines Fahrzeuges aus juristischer Perspektive eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt wird (Ehlers, 2011). Zudem stellen Hypoglykämien v. a. bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar (Zoungas et al., 2010), da sie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und myokardialen Ischämien führen können und damit myokardiale Schäden verursachen (Stiefelhagen, 2010; Inzucchi et al., 2012). Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (Wiesner, 2010; Frier et al., 2011). Bei älteren Patienten stellen Hypoglykämien zudem einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz dar (Whitmer et al., 2009).

Das Injizieren von Insulin wird außerdem von vielen Patienten als soziales Stigma empfunden oder es besteht gelegentlich Abneigung gegen die Selbstinjektion („Spritzenfurcht“). Diese Faktoren können eine psychologische Barriere gegenüber der Insulinanwendung darstellen (Tan et al., 2011; Inzucchi et al., 2012). Zudem entstehen zusätzlich zu den eigentlichen Medikamentenkosten weitere Kosten für Injektionsutensilien sowie für Verbrauchsmittel und Geräte zur Blutzuckerselbstbestimmung.

Weitere orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga

Glinide

Die Glinide ähneln in ihrer Wirkung und in ihrem Nebenwirkungsprofil (Hypoglykämien, Gewichtszunahme) den Sulfonylharnstoffen. Der Wirkungseintritt und die Wirkdauer sind jedoch kürzer. Die NVL sieht keinen Vorteil ihrer Verwendung in der Behandlung des T2DM gegenüber Sulfonylharnstoffen und empfiehlt den Einsatz von Gliniden nur in Ausnahmefällen, z. B. bei Unverträglichkeit gegenüber Alternativen (BÄK et al., 2013). Glinide können nach einem Beschluss des G-BA nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden (G-BA, 2010b).

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren

Die plasmaglucosesenkende Wirkung von Alpha-Glucosidase-Inhibitoren ist relativ schwach und es liegen keine Belege der Wirksamkeit bei langfristigen klinischen Endpunkten vor. Häufig auftretende unerwünschte Wirkungen sind vor allem zu Therapiebeginn gastrointestinale Beschwerden, die insbesondere in Kombination mit Metformin gehäuft auftreten (BÄK et al., 2013). Sie können daher zu einer verminderten Therapie-Adhärenz führen. Hinsichtlich der verordneten Tagesdosen spielen sie heute nur noch eine untergeordnete Rolle (AkdÄ, 2009a; Freichel und Mengel, 2013).

DPP-4-Inhibitoren

DPP-4-Inhibitoren erreichen eine moderate HbA1c-Senkung. In ihrer Wirkung sind sie nicht therapeutisch gewichtsreduzierend und sie bergen nur ein geringes Hypoglykämierisiko (Gerich, 2010). Für Saxagliptin und Alogliptin liegen erste Ergebnisse von Langzeitstudien zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität vor. Beide Wirkstoffe konnten zwar den Blutzuckerspiegel effektiv senken, eine Überlegenheit gegenüber Placebo bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte konnte jedoch nicht gezeigt werden (Scirica et al., 2013; White et al., 2013). Gastrointestinale Nebenwirkungen kommen häufig vor und können zum Absetzen der Medikation führen. DPP-4-Inhibitoren sind nicht in allen Anwendungsgebieten von T2DM zugelassen (BÄK et al., 2013). Für die DPP-4-Inhibitoren wurde kürzlich eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchgeführt. Für zwei der Wirkstoffe in dieser Klasse - Sitagliptin und Saxagliptin - wurde in einem Teil der Anwendungsgebiete ein geringer Zusatznutzen festgestellt (G-BA, 2013b; G-BA, 2013a); für Vildagliptin und Linagliptin konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden. Linagliptin ist im deutschen Markt nicht verfügbar.

Thiazolidindione (Glitazone)

Die Zulassung von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profils am 01.11.2010 zurückgenommen. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des G-BA seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden (G-BA, 2010a; BÄK et al., 2013).

GLP-1-Analoga

GLP-1-Analoga werden als Polypeptid parenteral verabreicht (subkutan injiziert). In klinischen Studien wurde eine plasmaglucosesenkende und HbA_{1c}-vermindernde Wirkung gezeigt (Drucker und Nauck, 2006). Eine Wirksamkeit zur langfristigen Reduktion klinischer Endpunkte ist bislang nicht nachgewiesen (BÄK et al., 2013). Als erster Vertreter dieser Wirkstoffgruppe wurde Lixisenatid vom G-BA auf einen Zusatznutzen untersucht. In keinem der zugelassenen Anwendungsgebiete als Kombinationstherapie mit weiteren oralen Antidiabetika und/oder Insulin konnte dabei ein Zusatznutzen belegt werden (G-BA, 2013c).

SGLT-2-Inhibitoren

Die SGLT-2-Inhibitoren zeichnen sich in der Therapie des T2DM durch einen *insulinunabhängigen* Wirkmechanismus aus. Die antihyperglykämische Wirkung beruht auf der Hemmung spezifischer Glucose-Transportproteine in der Niere, wodurch die Glucose-Rückresorption im proximalen Nierentubulus vermindert und die Ausscheidung der Glucose über den Urin induziert wird. Dieser glucosebedingte Energieverlust über die Niere führt zusätzlich zu einer Reduktion des Körpergewichts. Neben der Glucose-Ausscheidung bewirkt dieser Wirkmechanismus eine erhöhte Natrium Exkretion im Urin, so dass neben der Senkung des Blutglucosespiegels auch der Blutdruck der Patienten vermindert wird (Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013). Canagliflozin ist der zweite in Deutschland zugelassene SGLT-2-Inhibitor. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung hat der Hersteller von Dapagliflozin das Produkt im deutschen Markt außer Vertrieb gestellt. (Für Dapagliflozin konnte der Hersteller keinen Zusatznutzen nachweisen. (G-BA, 2013d))

Tabelle 3-E Überblick über Vorteile und Nachteile gegenwärtig verfügbarer T2DM-Therapeutika (modifiziert nach ADA/EASD Position-Statement (Inzucchi et al., 2012)).

Klasse	**Wirkstoffe**	**Wirkmechanismus**	**Vorteile**	**Nachteile**
Biguanide	Metformin	nicht vollständig geklärt Hemmung der Glucoseresorption im Darm und der Gluconeogenese (Leber)	• langjährige Erfahrung • keine Gewichtszunahme • keine Hypoglykämie • verm. kardiovaskuläres Risiko	• gastrointestinale Nebenwirkungen • Laktatazidose (selten) • Vitamin-B_{12}-Mangel • viele Kontraindikationen (Niereninsuffizienz, Azidose, Hypoxie, Flüssigkeitsmangel etc.)
Sulfonyl-harnstoffe	Glimepirid Glyburid Glibenclamid Gliclazid	insulinotrop (Stimulation der Insulinfreisetzung aus Betazellen)	• langjährige Erfahrung • reduz. mikrovaskuläres Risiko	• Hypoglykämierisiko • Gewichtszunahme • nachlassende Langzeit-wirkung
Glinide	Repaglinid Nateglinid	insulinotrop (Stimulation der Insulinfreisetzung aus Betazellen)	• effektiv gegen postprandiale Glucosespitzen • flexible Dosierung	• Hypoglykämierisiko • Gewichtszunahme • häufige Einnahme
Thiazolidin-dione (Glitatzone)	Pioglitazon	Insulinsensitizer (Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors PPAR)	• keine Hypoglykämie • große Wirkbeständigkeit • erhöhte HDL-C und reduzierte Triglycerid-Werte	• Gewichtszunahme • Ödeme/Infarktrisiko • Knochenbrüche • erh. LDL-C (Rosiglitazon) • mögl. erhöhtes kardiovaskuläres Risiko • in Deutschland nur in Ausnahmefällen erstattungsfähig
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	Acarbose Miglitol Voglibose	Hemmung der Oligosaccharid-spaltung im Dünndarm	• keine Hypoglykämie • effektiv gegen postprandiale Glucosespitzen • mögl. vermindertes kardiovaskuläres Risiko • nicht-systemische Wirkung	• eher mäßige HbA_{1c}-Reduktion • gastrointestinale Nebenwirkungen • häufige Einnahme
DPP-4-Inhibitoren	Sitagliptin Vildagliptin Saxagliptin	Indirekte, GLP-1-abhängige Stimulation der Insulinsekretion	• keine Hypoglykämie • gut verträglich	• eher mäßige HbA_{1c}-Reduktion • Urtikaria/Angioödem • kein therapeutischer Effekt auf das Gewicht

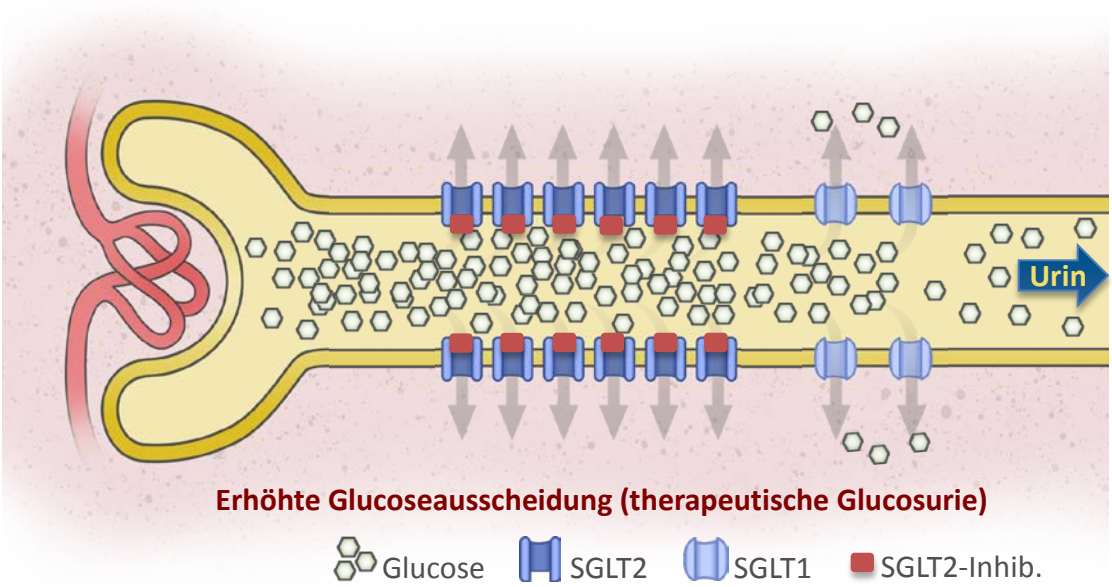
Klasse	Wirkstoffe	Wirkmechanismus	Vorteile	Nachteile
GLP-1-Analoga	Exenatid Liraglutid Lixisenatid	Nachahmung der physiologischen GLP-1-Wirkung	• keine Hypoglykämie • Gewichtsreduktion	• gastrointestinale Nebenwirkungen • muss injiziert werden • Patientenschulung notwendig
Insuline	Humaninsulin Humaninsulin NPH premixed Insuline etc.	Stimulation der Glucoseaufnahme in Körperzellen (Muskel) Stimulation der Glucosespeicherung (Leber)	• universell wirksam • theoretisch unbegrenzt wirksam • reduziertes mikrovaskuläres Risiko	• Hypoglykämierisiko • Gewichtszunahme • muss injiziert werden • Patientenschulung notwendig • Stigma für Patienten

ADA: American Diabetes Association; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; EASD: European Association fort he Study of Diabetes; GLP-1: Glucagon-like peptide-1; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A1; HDL-C: High-density Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C: Low-density Lipoprotein-Cholesterin; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; PPAR: Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors

Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs durch Canagliflozin

Da einerseits der Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe auf der Insulinverfügbarkeit und damit der Funktionsfähigkeit der insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas beruht und sich andererseits gezeigt hat, dass die blutzuckersenkende Wirkung, aufgrund des betazytotropen Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe, mit der Gefahr von teilweise langandauernden und schweren Hypoglykämien und Gewichtszunahmen verbunden ist, besteht in diesem Anwendungsgebiet ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Canagliflozin ist solch eine neue Behandlungsoption, die eine *insulinunabhängige* Kontrolle des Blutzuckers erlaubt, ein geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko mit sich bringt und gleichzeitig eine moderate Reduktion des Blutdrucks und Gewichtsverlust bewirkt.

Canagliflozin ist ein oral einzunehmender aktiver Inhibitor des SGLT-2-Transporterproteins. Es entfaltet seine blutzuckersenkende Wirkung primär durch eine *insulinunabhängige* Reduktion der Glucose-Rückresorbtion im proximalen Bereich der Nierentubuli, was sich durch eine Herabsetzung der Nierenschwelle bzw. einer therapeutische Glucosurie zeigt (eine genaue Beschreibung des Wirkmechanismus findet sich in Modul 2, Abschnitt 2.1.2).



SGLT1: Sodium/Glucose Cotransporter-1; SGLT2: Sodium/Glucose Cotransporter-2; SGLT2-Inhib.: Sodium/Glucose Cotransporter-2-Inhibitor

Abbildung 9: Wirkmechanismus von Canagliflozin
Die SGLT-2-Inhibition reduziert die Rückresorption von Glucose aus dem proximalen Tubulus der Niere und führt so zu einer therapeutischen Glucosurie.

Canagliflozin ist wirksam in einmal täglichen Dosierungen von 100 mg und 300 mg. Canagliflozin erhöht die Glucoseausscheidung mit dem Urin mit der Folge, dass die Blutglucosekonzentration (messbar in Form des Blutzuckerwertes HbA_{1c}) sinkt und Kalorien ausgeschieden werden, so dass Patienten unter Canagliflozin auch eine Gewichtsreduktion erfahren. Canagliflozin bewirkt durch die Hemmung von SGLT-2 eine erhöhte Na+-Exkretion. Dadurch erfolgt eine milde osmotische Diurese und der systolische und in geringerem Ausmaß der diastolische Blutdruck werden moderat gesenkt.

Canagliflozin führt zu einer schnellen, starken und dauerhaften Senkung des HbA_{1c}-Wertes und erhält dabei indirekt die Funktion der pankreatischen Beta-Zellen über zwei unabhängige und komplementäre Mechanismen: einerseits wird der glucotoxische Effekt der Hyperglykämie verhindert, andererseits zeigten sich während der Behandlung mit Canagliflozin Verbesserungen der beta-Zellfunktion und der Insulinsensitivität (Polidori et al., 2012; Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013; Janssen Research & Development, 2013).

Im vorliegenden AWG A Monotherapie zeigten sich in den Studien DIA3005 und TA-7284-05 im Vergleich zur Behandlung mit der Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff die im Folgenden dargestellten 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 Sulfonylharnstoff (Bristol-Myers

Sqibb & AstraZeneca, 2012a). Canagliflozin und Sulfonylharnstoff senken also den Blutzucker gleichermaßen; Numerische Unterschiede können als klinisch unbedeutend angesehen werden.

- Für das Auftreten von **Hypoglykämien** wird für Sulfonylharnstoffe ein Odds Ratio (OR) von 6,13 – 6,75 zugunsten von Placebo berichtet (Bristol-Myers Sqibb & AstraZeneca, 2012a). 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 Sulfonylharnstoff Behandlung vor.

- Für das Auftreten von **Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA_{1c}** lässt sich ein Vorteil für Canagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff ableiten, da unter Canagliflozin Behandlung weniger Hypoglykämien bei gleichwertiger (100 mg Canagliflozin) oder sogar besserer (300 mg Canagliflozin) Blutzuckerkontrolle auftraten.

- Für **Gewichtsveränderungen** wurde für Sulfonylharnstoffe eine Zunahme von ~ +2,7 kg unter Sulfonylharnstoff Behandlung festgestellt (Bristol-Myers Sqibb & AstraZeneca, 2012a), 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 Sulfonylharnstoff in 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 Sulfonylharnstoff nur um 0,9 mmHg gesenkt wurde. Der diastolische Blutdruck wurde unter Sulfonylharnstoff 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 die erwünschte Blutdrucksenkung ist eine Behandlung mit Canagliflozin einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff vorzuziehen.

Aufgrund des Sicherheits- und Nebenwirkungsprofils und der guten Verträglichkeit von Canagliflozin, insbesondere des geringen Risikos des Auftretens von Hypoglykämien und des 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Diabetes ist eine in industrialisierten Staaten weit verbreitete Erkrankung. Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland liegen aus verschiedenen Quellen vor, sind nach unterschiedlichen Methoden erhoben und differieren daher z. T. erheblich (Tabelle 3-F).

Prävalenz

Eine Auswertung des Bundesversicherungsamtes von Daten, die im Rahmen des Risikostrukturausgleichs für alle in der GKV versicherten Personen (ca. 69,637 Millionen (Bundesministerium für Gesundheit, 2013)) erhoben wurden, berichtet für das Jahr 2011 eine Zahl von 6.492.122 Patienten mit mindestens einer stationären Hauptdiagnose oder gesicherten ambulanten Diagnose aus mindestens zwei Quartalen von Diabetes jeglichen Typs (Bundesversicherungsamt, 2012). Davon sind ca. 5% gesicherte Diagnosen von T1DM. Bei einer daraus resultierenden Annahme von einem Anteil von ca. 95% T2DM an allen Diabetesfällen (Robert Koch-Institut und Statistisches Bundesamt, 2005) und einer Gesamtpopulation von 80,2 Millionen ergibt sich unter Berücksichtigung einer GKV-Quote von 86,8% (Bundesministerium für Gesundheit, 2013) eine errechnete Gesamtprävalenz von 7.103.045 Personen oder 8,86% mit T2DM-Diagnose in ärztlicher Behandlung (bzw. Überwachung) in Deutschland. Wie viele dieser Personen aufgrund der Diagnose einer antidiabetischen medikamentösen Therapie zugeführt wurden, ist aus dieser Auswertung nicht ersichtlich.

Tabelle 3-F: Prävalenz von T2DM in Deutschland in unterschiedlichen Quellen

Quelle	**Methode/ Diagnosekriterium**	**berichtete Prävalenz**	**errechnete T2DM Prävalenz/ Inzidenz**	**Kommentar**
Bundesversicherungsamt Datensatz zum Risikostrukturausgleich (Bundesversicherungsamt, 2012)	Gesamterhebung aller GKV-Versicherten im Jahr 2011 1 stationäre Hauptdiagnose Diabetes oder gesicherte ambulante Diabetes mellitus Diagnosen aus mind. 2 Quartalen (T1DM+T2DM)	6.167.516 Diabetes-Fälle in der GKV	Präv.: 8,86% Inz.: k. A.	unterscheidet nicht nach behandelt/ unbehandelt
IPAM/Techniker Krankenkasse (Wilke et al., 2013)	Erhebung aus 5,43 Millionen Versicherten der Techniker Krankenkasse im Jahr 2008 1 stationäre Hauptdiagnose T2DM oder gesicherte ambulante T2DM Diagnosen aus mind. 2 Quartalen	4.494.709 T2DM-Fälle Gesamtbevölkerung	Präv.: 5,48% Inz.: 2257/1000 Pat.-Jahre	davon 63,5% mit Antidiabetika behandelt
IDF Diabetes Atlas (International Diabetes Federation, 2013)	3 Studienpopulationen: - Versichertenstichprobe AOK Hessen (2008) - bundesweite Erhebung unter Allgemeinärzten (1998-2004) - KORA Survey S4 (2000) unterschiedliche Kriterien	5.248.750 alle Diabetes-Fälle	Präv.: 6,54% [a] 8,37% [b] (5,52% nach WHO-Standard) Inz.: k. A.	weitere 2.181.910 vermutete, nicht-diagnostizierte Fälle
IMS Health Disease Analyzer (Bristol-Myers Sqibb & AstraZeneca, 2012b)	Stichprobe aus Patientenakten von 920 Praxen v. Hausärzten, Allgemeinärzten, Internisten und Diabetologen im Jahr 2011 1 gesicherte ambulante Diagnose T2DM oder T1DM, Verschreibung eines oralen Antidiabetikums	6.640.712 T2DM Fälle Gesamtbevölkerung	Präv.: 8,10% Inz.: k. A.	davon 78,9% mit Antidiabetika behandelt
Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Univ. Duisburg-Essen (Sittig und Friedel, 2013)	Abrechnungsdaten versch. BKK T2DM-Diagnose nach ICD-10 in 3 v. 4 Quartalen oder mind. 2 abgerechnete Antidiabetika-Verordnungen oder eine Antidiabetika-Verordnung gemeinsam mit HbA_{1c}-Bestimmung	191.534 von 2.791.323 Versicherten, 4.988.404 T2DM Fälle in der GKV	Präv.: 6,8% bzw. alters- und geschlechts-adjustiert 7,2%. Inz.: k. A.	davon 71,2% mit Antidiabetika behandelt

[a] bezogen auf Gesamtpopulation (80,2 Millionen)

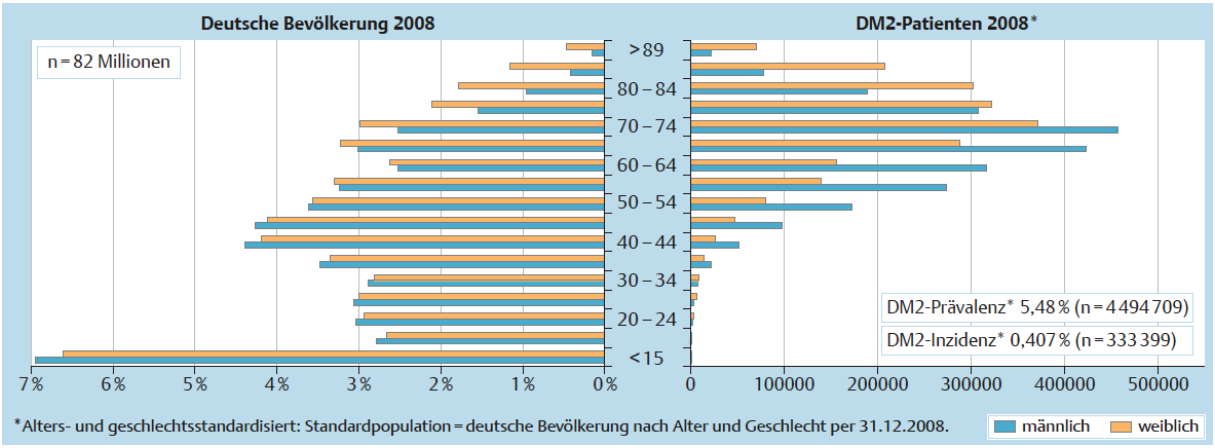
[b] bezogen auf das Bevölkerungssegment ≥20 und <80 Jahre (62,4 Millionen)

AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; BKK: Betriebskrankenkasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A1; ICD: International Classification of Diseases; IDF: International Diabetes

Federation; Inz.:Inzidenz; IPAM: Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik; k. A.: keine Angaben; KORA: kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; Präv: Prävalenz; T1DM: Typ-1-Diabetes-mellitus; T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Niedrigere Zahlen werden aus einer Studie beruhend auf Daten einer gesetzlichen Krankenkasse aus dem Jahr 2008 berichtet (IPAM/Techniker Krankenkasse (Wilke et al., 2013)). Aus einer Population von 5,43 Millionen Versicherten einer gesetzlichen Krankenkasse wurde über das Kriterium von mindestens zwei gesicherten ambulanten oder einer gesicherten stationären Diagnose 4.494.709 Patienten (5,48%) in Deutschland mit T2DM hochgerechnet. Von diesen wurden 63,5% mit Antidiabetika behandelt. Das etwas strenger gefasste Kriterium zur Diagnose (zwei gesicherte Diagnosen) im Vergleich zum IDF Diabetes Atlas bzw. zum IMS Disease Analyzer und die möglicherweise nicht repräsentative Zusammensetzung des Versichertenstamms (Sozialstatus) der Kasse können wohl mindestens zum Teil die niedrigere berichtete Prävalenz und Therapiequote erklären. Auf der anderen Seite führen die strenger gefassten Kriterien für die Anerkennung einer Diabetes-Diagnose zu einer Selektion schwerer Erkrankter, was möglichweise auch die Therapiequote beeinflusst. Patienten, die mehrfach im Jahr wegen Diabetes einen Arzt aufsuchen haben mutmaßlich eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine antidiabetische Therapie zu benötigen und/oder zu bekommen.

Die Untersuchung von Wilke et al. stratifiziert die Prävalenz sowohl nach Alter als auch nach Geschlecht. Dabei wird deutlich, dass T2DM eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters ist (Abbildung 10). Erst in den Altersklassen ab 40 Jahren erscheinen mehr als 1% der Bevölkerung als T2DM prävalent. Dieser Wert steigt kontinuierlich an bis in der Altersklasse über 80 Jahren fast jede 4. Person an T2DM erkrankt ist. Es zeigen sich auch geschlechtsspezifische Unterschiede. In der Altersklasse unter 35 Jahren war die Prävalenz unter Frauen höher, in höheren Altersklassen kehrte sich dieser Effekt um. Da höhere Altersklassen insgesamt viel stärker von T2DM betroffen sind, ergab sich im Mittel eine Prävalenz für Männer von 6,03% gegenüber 3,26% für Frauen. Es zeigten sich auch z. T. deutliche regionale Unterschiede. Gemittelte T2DM-Prävalenzen bewegen sich von 4,23% (Konfidenzintervall (KI): 4,12-4,34%) in Hamburg bis 8,20% (KI: 8,01-8,39%) in Sachsen (Wilke et al., 2013).



DM2: Diabetes-mellitus-Typ-2

Abbildung 10: Schätzung der Anzahl der T2DM-Patienten in den beobachteten Alters- und Geschlechtsgruppen bezogen auf Deutschland, basierend auf der ermittelten alters- und geschlechtsstandardisierten Prävalenz und der offiziellen Bevölkerungsstatistik für das Jahr 2008 (modifiziert nach (Wilke et al., 2013)).

Einer der Vorteile von Krankenkassendaten ist der Personenbezug der Daten. Dadurch kann die administrative Inzidenz und Prävalenz (d. h. Inzidenz- und Prävalenzraten werden für Patienten berechnet, die tatsächlich in Behandlung sind) ermittelt und es können Krankheitsverläufe dargestellt werden. Bei einer repräsentativen Stichprobe, wie der vom Bundesversicherungsamt, kann auch ein Bevölkerungsbezug hergestellt werden. Im Gegensatz zu Primärdaten tritt dabei keine Selbstselektion also eine willkürliche Stichprobenziehung auf.

Ein Nachteil von Krankenkassendaten ist, dass zumeist klinische Angaben fehlen. Die Daten werden nur zum Zwecke der Abrechnung erhoben und nicht zur Darstellung der Versorgung. Die Plausibilität der gemachten Angaben kann also nicht über klinische Parameter überprüft werden. Außerdem stehen die Daten in der Regel nur aus einem bestimmten Zeitraum zur Verfügung. Patienten, die in diesem Zeitraum keine Leistungen im GKV-System in Anspruch genommen haben, werden bei diesen Analysen auch nicht erfasst. Insofern ist in der Regel davon auszugehen, dass die echte Prävalenz höher liegt.

Der Atlas der International Diabetes Federation (IDF) (International Diabetes Federation, 2013) weist für Deutschland im Jahr 2012 eine Diabetesprävalenz von 5.248.750 Fällen aus. Dies entspricht einer prozentualen Prävalenz von 8,37% in dieser Gruppe. Bezogen auf die Gesamtpopulation von ca. 80,2 Millionen ergibt sich eine errechnete Prävalenz von 6,54%. Weitere 2.181.910 nicht diagnostizierte Fälle werden von der IDF vermutet.

In der Vergangenheit wurden im Rahmen der Nutzenbewertung von Antidiabetika Prävalenzzahlen für das Jahr 2011 präsentiert (Bristol-Myers Sqibb & AstraZeneca, 2012b). Diese beruhen auf der Auswertung von Patientenakten aus 920 Praxen von Hausärzten,

Allgemeinärzten, Internisten und Diabetologen. Dabei wurden 6.640.712 Patienten (8,10%) mit einer gesicherten ambulanten T2DM Diagnose oder einer Verschreibung eines oralen Antidiabetikums bezogen auf die Bevölkerung in Deutschland projiziert. Davon wurden 78,9% medikamentös mit Antidiabetika behandelt. Bei diesen Daten bleibt unklar, inwieweit die Therapie auch durch nicht an diesem Panel teilnehmende Ärzte durchgeführt wurde und damit die Art der Therapie und die Therapiequote nicht vollständig und repräsentativ erfasst werden konnte.

In einer von Janssen-Cilag GmbH beauftragten Untersuchung wurden durch eine Analyse von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen (aus der Gruppe der Betriebskrankenkassen) Zahlen zur Häufigkeit von T2DM Erkrankungen und Behandlungsformen im Jahr 2011 extrahiert (Sittig und Friedel, 2013). Dabei wurden in einer Stichprobe von 2.791.323 Versicherten 191.252 Personen identifiziert, die entweder in drei von vier Quartalen eine T2DM-Diagnose nach International Classification of Diseases (ICD)-10 erhalten hatten oder für die mind. zwei Antidiabetika-Verordnungen oder eine Antidiabetika-Verordnung gemeinsam mit einer HbA_{1c}-Bestimmung abgerechnet worden waren. Dies ergibt eine Prävalenz von ca. 6,8%. Die Behandlungsquote lag in dieser Stichprobe bei 71,2% und somit zwischen den Behandlungsquoten der IPAM/Techniker Krankenkasse Analyse (63,5%) und der Berechnung von IMS Health (78,9%). Die ermittelte Therapiequote liegt damit in der Mitte der beiden anderen Datenerhebungen. Nach einer Adjustierung zur Korrektur von Abweichungen in der Alters- und Geschlechtsstruktur der Stichprobe ergab sich eine T2DM-Prävalenz von ca. 7,2%. Hochgerechnet auf die Gesamtheit aller GKV-Versicherten ist demnach von einer T2DM-Patientenpopulation von 4.988.404 in der GKV in Deutschland auszugehen (Sittig und Friedel, 2013). Eine gewisse Unsicherheit ergibt sich hierbei aus dem möglicherweise nicht vollständig repräsentativen Morbiditätsprofil der BKK-Stichprobe in Bezug auf die GKV-Gesamtpopulation.

Da die in der Erhebung ermittelte Therapiequote einen Mittelwert der anderen publizierten Daten darstellt und Aufschluss über die Größe der Patientengruppen mit einer bestimmten Therapielinie zulässt, wurde sie im Folgenden zur Bestimmung der Größe der Zielpopulationen in den verschiedenen Anwendungsgebieten dieses Dossiers herangezogen (siehe Abschnitt 3.2.4).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass, in Abhängigkeit der Art und Größe der Stichproben bzw. der Datenbasis sowie der verschiedenen Diagnosekriterien, die Angaben zur Prävalenz des T2DM in Deutschland z. T. deutlich variieren. Um diese Unsicherheit abzubilden wird daher im weiteren Verlauf aus einer Spanne, gebildet aus dem niedrigsten Wert 5,48% (Wilke et al., 2013) und dem Höchstwert 8,86% (Bundesversicherungsamt, 2012) die Größe der jeweiligen Zielpopulationen und Jahrestherapiekosten abgeleitet (siehe Abschnitt 3.2.4)

Inzidenz

Wilke et al (Wilke et al., 2013) berichten ebenfalls Zahlen zur Inzidenz des T2DM. So wurden im Jahr 2008 2.257 Personen pro 1000 Patienten-Jahre (PJ) mit T2DM diagnostiziert

(2.814 pro 1000 PJ bei Männern und 1.690 pro 1000 PJ bei Frauen). Das durchschnittliche Inzidenzalter lag bei 62,19 Jahren. Auch hier wurden regionale Unterschiede gefunden: 3.223 (KI: 3.213-3.233) pro 1000 PJ in Hamburg bis 5.987 (KI: 5.963-6.010) pro 1000 PJ im Saarland.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Prävalenz des T2DM hat in den vergangenen Jahren zugenommen und wird auch in den kommenden Jahren weiter zunehmen. Die Gründe dafür bestehen v.a. in der demographischen Entwicklung (geburtenstarke Jahrgänge erreichen die relevanten Altersklassen), der zunehmenden Verbreitung von Übergewicht und einer Aufdeckung bislang nicht diagnostizierter Fälle.

Wilke et al. erwarten für das Jahr 2020 bezogen auf eine Bevölkerung von 79,9 Millionen 5.175.146 T2DM Fälle entsprechend einer Prävalenz von 6,48% und projizieren daraus einen Anstieg der gesamten T2DM-Prävalenz allein aufgrund der demographischen Entwicklung um mindesten einen Prozentpunkt in den nächsten zehn Jahren (Wilke et al., 2013).

Die IDF berichtet eine erwartete Zunahme der Prävalenz von ca. 6,54% im Jahr 2012 auf 7,22% im Jahr 2030. Das entspricht einer jährlichen Steigerung um ca. 0,05 Prozentpunkte.

Tabelle 3-G Erwartete Entwicklung der Diabetesprävalenz in Deutschland

Quelle	**beobachtete Prävalenz (Jahr)**	**erwartete Prävalenz (Jahr)**	**Steigerung (Prozentpunkte/Jahr)[1]**
IPAM/Techniker Krankenkasse (Wilke et al., 2013)	5,48% (2008)	6,48% (2020)	0,07
IDF Diabetes Atlas (International Diabetes Federation, 2013)	6,54% (2012)	7,22% (2030)	0,05

[1] Werte gerundet
IDF: International Diabetes Federation; IPAM: Institut für Pharmaökonomie und Arzneimittellogistik

Für die nächsten fünf Jahre lässt sich aus diesen beiden Studien somit eine Zunahme der Diabetesprävalenz um ca. 0,25–0,35% erwarten.

Publizierte epidemiologische Daten zur Entwicklung der Inzidenz in den kommenden Jahren liegen nicht vor. Ausgehend von einer gleichbleibenden Lebenserwartung ist anzunehmen, dass die Inzidenz des T2DM ähnlich der Prävalenz zunimmt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/ Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Canagliflozin Monotherapie	254.986-412.214	221.328-357.802

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Aus den oben angegebenen Quellen kann von einer T2DM-Gesamtprävalenz in Deutschland zwischen 5,48% (Wilke et al., 2013) und 8,86% (Bundesversicherungsamt, 2012) ausgegangen werden. Die Anteile der verschiedenen Behandlungsformen wurde aus der Analyse von Sittig und Friedel (Sittig und Friedel, 2013) bestimmt. Dort wurde aus allen identifizierten T2DM-Patienten durch Ausschluss von im Jahr 2011 nicht durchgängig in der untersuchten Krankenkasse Versicherten eine Auswertungsgruppe von 191.252 Patienten gebildet. Dadurch war sichergestellt, dass nur Patienten in die Auswertung gelangten, deren Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum erfasst worden waren (Sittig und Friedel, 2013).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den verschiedenen Therapielinien dargestellt. Um die angewendete Therapielinien genauer abzubilden und nur Verordnungen, die gemeinsam entstanden sind auch gemeinsam zu erfassen, wurden die Verschreibungen quartalsmäßig erfasst und diese Ergebnisse dann über alle vier Quartale von 2011 gemittelt (Sittig und

Friedel, 2013). Die prozentualen Angaben beziehen sich dabei auf die mittlere Patientenzahl (alle Typ-2-Diabetiker) pro Quartal (189.865 Patienten).

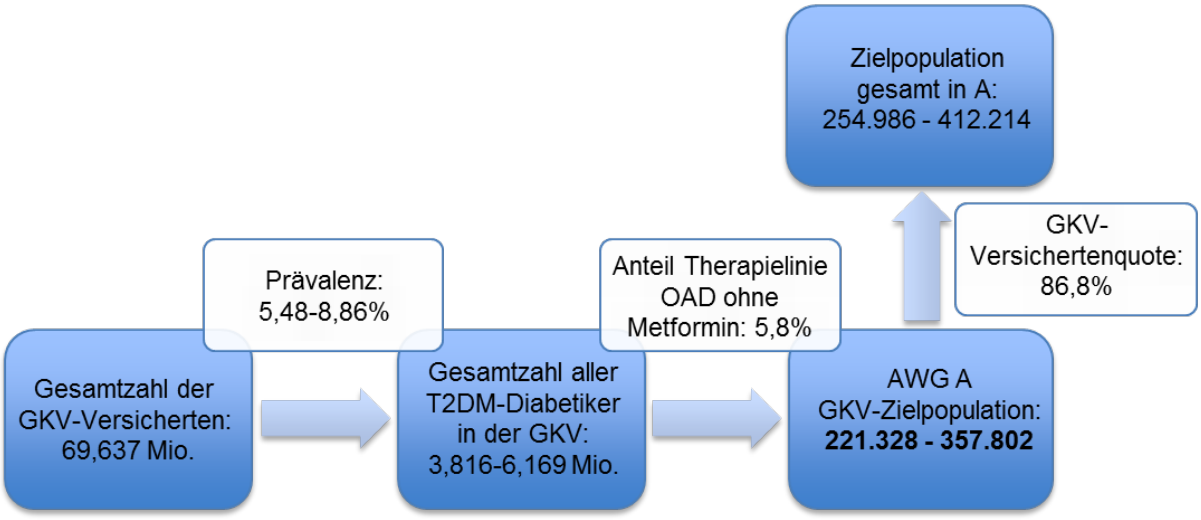
Tabelle 3-H Anzahl der T2DM-Patienten in der Auswertungsgruppe mit oraler Monotherapie im Jahr 2011 nach (Sittig und Friedel, 2013)

Therapieregime	**Anzahl behandelter Patienten pro Quartal, gemittelt über 4 Quartale (Anteil an allen T2DM-Patienten in Prozent)**
Monotherapie gesamt (ohne Insulin)	50.215 (26,4%)
- davon Metformin	39.014 (20,5%)
- davon Sulfonylharnstoffe	8.013 (4,2%)
- davon DPP-4-Inhibitoren	1.362 (0,7%)
- davon Alpha-Glucosidasehemmer	436 (0,2%)
- davon Glinide	926 (0,5%)
- davon Glitazone	111 (0,1%)
OAD Monotherapie ohne Metformin	11.026 (5,8%)

DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; OAD: orales Antidiabetikum; T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus

Als Mittel der ersten Wahl ist im Therapiealgorithmus der NVL bei beginnender medikamentöser Therapie des T2DM zunächst Metformin vorgesehen. Bei Patienten, die ein anderes orales AD in Monotherapie bekommen kann deshalb von einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation von Metformin ausgegangen werden. Es sind daher diese Patienten, die die Zielpopulation im AWG A darstellen. Nach Sittig und Friedel (Sittig und Friedel, 2013), besteht diese Gruppe aus 5,8% (11.026 der 191.252 T2DM-Patienten der Stichprobe) aller T2DM-Patienten.

Ausgehend von 69.637.000 GKV Versicherten (Bundesministerium für Gesundheit, 2013) und einer Prävalenz zwischen 5,48% (Wilke et al.) und 8,86% (BVA) ergeben sich eine geschätzte Gesamtpopulation von T2DM Patienten in der GKV in Deutschland im Jahr 2011 zwischen 3,816 (Wilke et al., 2013) und 6,169 Millionen (Bundesversicherungsamt, 2012). Unter Berücksichtigung einer Therapiequote OAD Monotherapie ohne Metformin in Höhe von 5,8% ergibt sich eine Zielpopulation in der GKV zwischen **221.328 und 357.802** Patienten. Aus der Zahl der in der GKV versicherten Personen von ca. 69,637 Millionen (Bundesministerium für Gesundheit, 2013) und einer Gesamtpopulation von 80,2 Millionen (GKV-Versicherte, Versicherte in der Privaten Krankenversicherung (PKV) und nicht-versicherte Personen) ergibt sich eine GKV-Quote von 86,8%. Unter der Annahme, dass sich die Prävalenz und Therapiequote in der GKV auf die Nicht-GKV-Versicherten übertragen lässt, errechnet sich eine Zielpopulation in der deutschen Bevölkerung von 254.986-412.214 Patienten.



AWG: Anwendungsgebiet; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OAD: Orales Antidiabetikum; T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus

Abbildung 11 Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet A Canagliflozin Monotherapie

Diese Berechnung beruht auf den prozentualen Anteilen der verschiedenen Therapielinien in der Gesamtpopulation der T2DM-Diabetiker. Eine Einschränkung auf die Zielpopulation von T2DM-Patienten ≥18 Jahre und ohne, bzw. mit nur geringer Einschränkung der Nierenfunktion, ist hier noch nicht berücksichtigt. Der Anteil von T2DM-Patienten unter 18 Jahren ist allerdings vernachlässigbar (<0,13% (Sittig und Friedel, 2013; Wilke et al., 2013)). Mäßige bis schwere Einschränkungen der Nierenfunktion stellen im Sinne der Fachinformation keine Kontraindikation dar. Von einer Gabe von Canagliflozin wird bei Patienten dieser Gruppe jedoch abgeraten (Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013). Die Verminderung der Patientenzahl und Kosten auf Grund von Einschränkungen der Nierenfunktion wird in Abschnitt 3.3.6, ‚Angaben zu Versorgungsanteilen' näher ausgeführt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Canagliflozin Monotherapie	gesamte GKV-Zielpopulation	Zusatznutzen nicht belegt	221.328-357.802

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-2 ergeben sich aus der oben hergeleiteten Patientenzahl in der Zielpopulation und dem in Modul 4A, Abschnitt 4.4.2 ermittelten Ausmaß des Zusatznutzens.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurden in erster Linie die aktuellen und zur Behandlung von T2DM gültigen Leitlinien der Bundesärztekammer, der DDG, der AkdÄ, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Arbeitsgemeinschaft der

wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften herangezogen. Des Weiteren wurde auf in diesen Leitlinien erwähnte Quellen zurückgegriffen.

Zu Angaben zu den vorgestellten antidiabetischen Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtsartikel in orientierenden Recherchen gesucht. Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie von T2DM und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland gültigen Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den angegebenen Web-Seiten gesucht. Zusätzlich wurde eine Untersuchung zur anteilsmäßigen Verteilung verschiedener Therapielinien bei Patienten mit T2DM bei dem Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen (Sittig und Friedel, 2013) von Janssen-Cilag GmbH in Auftrag gegeben.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[1] Adler, A. I., Stratton, I. M., Neil, H. A., et al. 2000. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 321**,** 412-9.

[2] Akalin, S., Berntorp, K., Ceriello, A., et al. 2009. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *International journal of clinical practice*, 63**,** 1421-5.

[3] AkdÄ. 2009a. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Therapiempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft* [Online], 2. Verfügbar: http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf [Aufgerufen am 04.02.2014].

[4] AkdÄ. 2009b. Handlungsleitlinie Diabetes mellitus aus Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (2. Auflage).

[5] Alvarez, G. F., Mavros, P., Nocea, G., et al. 2008. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. *Diabetes Obes Metab.*, 10 8-15.

[6] American Diabetes Association 2013. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 36 Suppl 1**,** S11-66.

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

[8] BÄK, KBV & AWMF. 2010a. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen, Kurzfassung, Version 2.8. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-

archiv/vorversionen-dm2-fuss/nvl-dm2-fuss-kurz-2.8.pdf [Aufgerufen am 05.02.2014].

[9] BÄK, KBV & AWMF. 2010b. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen, Version 2.6, Kurzfassung. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm2-netzhaut/nvl-dm2-netzhaut-kurz-2.6.pdf [Aufgerufen am 05.02.2014].

[10] BÄK, KBV & AWMF. 2011. Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung. Version 1.2. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro/pdf/nvl-t2d-neuro-lang.pdf [Aufgerufen am 05.02.2014].

[11] BÄK, KBV & AWMF. 2013. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung, Version 2, Zuletzt geändert: September. Verfügbar: http://www.etracker.de/lnkcnt.php?et=WmgYP3&url=http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf&lnkname=nvl_dm2_therapie_lang [Aufgerufen am 05.02.2014].

[12] Barnett, A. H., Cradock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract,* 64**,** 1121-9.

[13] Basile, J. N. 2013. The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). *J Diabetes Complications,* 27**,** 280-6.

[14] Bays, H. 2009. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin,* 25**,** 671-81.

[15] Beckman, J. A., Creager, M. A. & Libby, P. 2002. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA : the journal of the American Medical Association,* 287**,** 2570-81.

[16] Benjamin, E. M., Schneider, M. S. & Hinchey, K. T. 1999. Implementing practice guidelines for diabetes care using problem-based learning. A prospective controlled trial using firm systems. *Diabetes Care,* 22**,** 1672-8.

[17] Bloomgarden, Z. T. C. 2008. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes Care,* 31**,** 1913-9.

[18] Bogelund, M., Vilsboll, T., Faber, J., et al. 2011. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment. *Current medical research and opinion,* 27**,** 2175-83.

[19] Bristol-Myers Sqibb & AstraZeneca. 2012a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dapagliflozin (Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten) Modul 4 A, Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 13.12.2012. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-202/2012-12-13_Modul4A_Dapagliflozin.pdf [Aufgerufen am 05.02.2014].

[20] Bristol-Myers Sqibb & AstraZeneca. 2012b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Metforminhydrochlorid+Saxagliptin (Komboglyze) Modul 3A, Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-171/2012-11-14_Modul3A_Komboglyze.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[21] Bundesministerium der Justiz 2013. Anlage 4 (zu §§ 11,13 und 14) Eignung und bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen. *Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr*.

[22] Bundesministerium für Gesundheit. 2013. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. *BMG Kennzahlen, Daten, Bekanntmachungen* [Online]. Verfügbar: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

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

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

[25] Chen, L. H. & Leung, P. S. 2013. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab,* 15**,** 392-402.

[26] Cook, M. N., Girman, C. J., Stein, P. P., et al. 2005. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care,* 28**,** 995-1000.

[27] Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., et al. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin,* 21**,** 1477-83.

[28] DCCT Research Group 1998. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. . *Annals of internal medicine,* 128**,** 517-23.

[29] DDG. 2008. Evidenzbasierte Diabetes - Leitlinie DDG: Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms, Update 2008. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Fusssyndrom_Update_2008.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[30] DeFronzo, R. A., Davidson, J. A. & Del Prato, S. 2012. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab,* 14**,** 5-14.

[31] Deutsche Hochdruckliga. 2011. Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie 2011. *Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention* [Online]. Verfügbar: http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf [Aufgerufen am 05.02.2014].

[32] Drucker, D. J. & Nauck, M. A. 2006. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet,* 368**,** 1696-705.

[33] Ehlers, P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *klinikarzt,* 40 (6+7)**,** 296-299.

[34] Epstein, M. & Sowers, J. R. 1992. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension,* 19**,** 403-18.

[35] Evans, J. M., Ogston, S. A., Emslie-Smith, A., et al. 2006. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia,* 49**,** 930-6.

[36] Fachinformation Glimepirid-ratiopharm 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juli. 2013. Ratiopharm GmbH. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 06.02.2014].

[37] Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November 2013. Janssen-Cilag International NV.

[38] Fachinformation Metformin-CT 1000 mg Filmtabletten. Stand: September. 2013. CT Arzneimittel. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 06.02.2014].

[39] Freichel, M. & Mengel, K. 2013. Antidiabetika. *In:* SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2013.* Springer.

[40] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care,* 34 Suppl 2**,** S132-7.

[41] Frykberg, R. G., Zgonis, T., Armstrong, D. G., et al. 2006. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons,* 45**,** S1-66.

[42] G-BA. 2009. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV). *Bundesgesetzblatt* [Online], Teil 1, Nr 35. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-354/2009-07-01-RSAV20.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[43] G-BA. 2010a. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[44] G-BA. 2010b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17_AM-RL3_Glinide_TrG.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[45] G-BA. 2013a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin vom 1. Oktober 2013. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[46] G-BA. 2013b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin vom 1. Oktober 2013. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[47] G-BA. 2013c. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lixisenatid. *Bundesanzeiger* [Online]. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[48] G-BA. 2013d. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 21.01.2014].

[49] Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., et al. 2003. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine,* 348**,** 383-93.

[50] Gerich, J. 2010. DPP-4 inhibitors: what may be the clinical differentiators? *Diabetes Res Clin Pract,* 90**,** 131-40.

[51] Grächmann, N. & Albrecht, M. 2010. Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung. *Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen Mensch und Sicherheit Heft M115*.

[52] Greenfield, S., Kaplan, S. H., Ware, J. E., Jr., et al. 1988. Patients' participation in medical care: effects on blood sugar control and quality of life in diabetes. *Journal of general internal medicine,* 3**,** 448-57.

[53] Grossman, E. & Messerli, F. H. 1996. Diabetic and hypertensive heart disease. *Annals of internal medicine,* 125**,** 304-10.

[54] Grundy, S. M. 2012. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol,* 59**,** 635-43.

[55] Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., et al. 2011. Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein. Verfügbar: http://www.kvno.de/60neues/2012/dmp_qualibericht2010/index.html [Aufgerufen am 11.02.2014].

[56] Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., et al. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine,* 359**,** 1577-89.

[57] International Diabetes Federation. 2013. IDF Diabetes Atlas 6th Edition. Verfügbar: http://www.idf.org/sites/default/files/DA6_Regional_factsheets.pdf [Aufgerufen am 11.02.2014].

[58] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2012. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care,* 35**,** 1364-1379.

[59] IQWiG. 2012. *IQWiG-Bericht Nr. 131: Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten. Abschlussbericht Version 1.0. Stand: 14.05.2012* [Online]. Adresse: https://www.iqwig.de/download/V09-02-AB-Behandlung_der_Adipositas_bei_Patienten_mit_Diabetes_mellitus_Typ2.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[60] Ismail-Beigi, F., Moghissi, E., Tiktin, M., et al. 2011. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Annals of internal medicine,* 154**,** 554-9.

[61] Janssen Research & Development 2013. Clinical Overview - Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

[62] Jönsson, B. 2002. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia,* 45**,** S5-12.

[63] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine,* 355**,** 2427-43.

[64] Kanavos, P., van den Aardweg, S. & Schurer, W. 2012. Diabetes expenditure, burden of disease and management in 5 EU countries. Verfügbar: http://www2.lse.ac.uk/LSEHealthAndSocialCare/research/LSEHealth/MTRG/LSEDiabetesReport26Jan2012.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[65] Kellerer, M. 2011. *Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes,* Stuttgart, Thieme.

[66] Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., et al. 1989. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med,* 149**,** 2427-32.

[67] Köster, I., Schubert, I. & Huppertz, E. 2012. [Follow up of the CoDiM-Study: Cost of diabetes mellitus 2000-2009]. *Deutsche medizinische Wochenschrift,* 137**,** 1013-6.

[68] Law, M. R. 2009. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*.

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

[70] Lengerke, T. v., Hagenmeyer, E. G., Gothe, H., et al. 2010. Excess Health Care Costs of Obesity in Adults with Diabetes Mellitus: a Claims Data Analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 118**,** 496-504.

[71] Marrett, E., Stargardt, T., Mavros, P., et al. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab,* 11**,** 1138-44.

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

[73] Matza, L. S., Boye, K. S., Yurgin, N., et al. 2007. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation,* 16**,** 1251-65.

[74] Mogensen, C. E. 1982. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *British medical journal,* 285**,** 685-8.

[75] Mohamed, A. F., Zhang, J., Johnson, F. R., et al. 2013. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: Patient preferences. *Diabetes & metabolism,* 39**,** 397-403.

[76] Nauck, M. A., Del Prato, S., Meier, J. J., et al. 2011. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care,* 34**,** 2015-22.

[77] NIH. 2012. Weight loss does not lower heart disease risk from type 2 diabetes. *NIH News* [Online]. Verfügbar: http://www.nih.gov/news/health/oct2012/niddk-19.htm [Aufgerufen am 06.02.2014].

[78] Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E., et al. 1995. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract,* 28**,** 103-17.

[79] Olivarius, N. F., Beck-Nielsen, H., Andreasen, A. H., et al. 2001. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ,* 323**,** 970-5.

[80] Orchard, T. 1998. Diabetes: a time for excitement-and concern. Hopeful signs exist that the ravages of diabetes can be tamed. *BMJ,* 317**,** 691-2.

[81] Ott, P., Benke, I., Stelzer, J., et al. 2009. ["Diabetes in Germany"(DIG) study. A prospective 4-year-follow-up study on the quality of treatment for type 2 diabetes in daily practice]. *Deutsche medizinische Wochenschrift,* 134**,** 291-7.

[82] Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine,* 358**,** 2560-72.

[83] Polidori, D., Sha, S., Sarich, T., et al. 2010. Canagliflozin lowers the renal threshold for glucose excretion in lean, obese, and type 2 diabetic subjects.

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

[85] Porzsolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M., et al. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health Qual Life Outcomes,* 8**,** 125.

[86] Rahmoune, H., Thompson, P. W., Ward, J. M., et al. 2005. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes,* 54**,** 3427-34.

[87] Reasner, C. A. 2008. Reducing cardiovascular complications of type 2 diabetes by targeting multiple risk factors. *Journal of cardiovascular pharmacology,* 52**,** 136-44.

[88] Rejeski, W. J., Ip, E. H., Bertoni, A. G., et al. 2012. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine,* 366**,** 1209-17.

[89] Robert Koch-Institut & Statistisches Bundesamt. 2005. Diabetes Mellitus (Heft 24). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ_47.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

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

[91] Schramm, T. K., Gislason, G. H., Vaag, A., et al. 2011. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *European heart journal,* 32**,** 1900-8.

[92] Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., et al. 2013. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine,* 369**,** 1317-26.

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

[94] Song, S. H. & Hardisty, C. A. 2009. Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years--clinical observation from a secondary care cohort. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians,* 102**,** 799-806.

[95] Stiefelhagen, P. 2010. Unterschätztes Risiko für Typ-2-Diabetiker Lebensgefahr durch Hypoglykämien! *MMW - Fortschritte der Medizin,* 2010/17**,** 12.

[96] Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., et al. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ,* 321**,** 405-12.

[97] Tan, A. M., Muthusamy, L., Ng, C. C., et al. 2011. Initiation of insulin for type 2 diabetes mellitus patients: what are the issues? A qualitative study. *Singapore medical journal,* 52**,** 801-9.

[98] Tomsky, D., Cypress, M., Dang, D., et al. 2008. AADE 7™ Self-Care Behaviors - American Association of Diabetes Educators (AADE) Position Statement. Verfügbar: www.diabeteseducator.org/export/sites/aade/_resources/pdf/core_concepts/2012PDF/CCC_2012_AADE7SelfCareBehaviors_2011.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].

[99] Tschöpe, D., Bramlage, P., Binz, C., et al. 2011. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients--an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovasc Diabetol,* 10**,** 66.

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

[101] Turnbull, F. M., Abraira, C., Anderson, R. J., et al. 2009. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia,* 52**,** 2288-98.

[102] Tzoulaki, I., Molokhia, M., Curcin, V., et al. 2009. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ,* 339**,** b4731.

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

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

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

[106] von Lengerke, T. & Krauth, C. 2011. Economic costs of adult obesity: A review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. *Maturitas,* 69**,** 220-229.

[107] Whelton, P. K., He, J., Appel, L. J., et al. 2002. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA,* 288**,** 1882-8.

[108] White, W. B., Cannon, C. P., Heller, S. R., et al. 2013. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine,* 369**,** 1327-35.

[109] Whitmer, R. A., Karter, A. J. & Yaffe, K. 2009. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA : the journal of the American Medical Association,* 301**,** 1565-72.

[110] Wiesner, T. 2010. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie.

[111] Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., et al. 2013. [Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]. *Deutsche medizinische Wochenschrift,* 138**,** 69-75.
[112] Wille, E., Scholze, J., Alegria, E., et al. 2011. Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy. *Eur J Health Econ,* 12**,** 205-18.
[113] Williamson, D. F., Thompson, T. J., Thun, M., et al. 2000. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care,* 23**,** 1499-504.
[114] Wing, R. R., Koeske, R., Epstein, L. H., et al. 1987. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Archives of internal medicine,* 147**,** 1749-53.
[115] Wright, A., Burden, A. C., Paisey, R. B., et al. 2002. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care,* 25**,** 330-6.
[116] Wright, E. M. 2001. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol,* 280**,** F10-8.
[117] Zammitt, N. N. & Frier, B. M. 2005. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care,* 28**,** 2948-61.
[118] Zanchetti, A. & Ruilope, L. M. 2002. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *Journal of hypertension,* 20**,** 2099-110.
[119] Zoungas, S., Patel, A., Chalmers, J., et al. 2010. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *The New England journal of medicine,* 363**,** 1410-8.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
zu bewertendes Arzneimittel				
Canagliflozin Monotherapie	gesamte GKV-Zielpopulation	kontinuierlich: Canagliflozin: oral einmal täglich eine Filmtablette à 100 oder 300 mg	Canagliflozin: 365 Filmtabletten pro Jahr	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	kontinuierlich: Glimepirid: oral, einmal täglich eine Tablette à 2 mg (DDD)	Glimepirid: 365 Tabletten pro Jahr	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

DDD: Defined Daily Dose gemäß Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem (ATC) Index; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin beträgt 100 mg einmal täglich, kontinuierlich eingenommen. Bei Patienten mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 oder einer Kreatinin-Clearance (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 (Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013).

Glimepirid wird laut Fachinformation in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt. Die Anfangsdosis beträgt 1 mg/Tag. Bei nichtzufriedenstellender Stoffwechsellage kann diese Dosis schrittweise auf 4 mg gesteigert werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg/Tag. Die hier verwendete Tagesdosis Glimepirid orientiert sich an der amtlichen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) mit Tagesdosen für 2013 (WIdO, 2013) und der Fachinformation (Fachinformation Glimepirid-ratiopharm 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013). Die mittlere tägliche Erhaltungsdosis (defined daily dose, DDD) für Glimepirid ist demnach 2 mg oral pro Tag.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch

bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Canagliflozin Monotherapie	gesamte GKV-Zielpopulation	kontinuierlich, Canagliflozin: oral einmal täglich eine Filmtablette à 100 oder 300 mg	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	kontinuierlich, Glimepirid: oral, einmal täglich eine Tablette à 2 mg (DDD)	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

DDD: Defined Daily Dose gemäß Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem (ATC) Index; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
zu bewertendes Arzneimittel				
Canagliflozin Monotherapie	gesamte GKV-Zielpopulation	365	Canagliflozin: 1 Filmtablette/ Tag	Canagliflozin 100 mg oder 300 mg/Tag: Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD=365 Filmtabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	365	Glimepirid: 1 Tablette/Tag	Glimepirid: DDD 2 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD=365 Tabletten

DDD: Defined Daily Dose gemäß Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem (ATC) Index; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Canagliflozin wird verabreicht in Dosierungen von 100 und 300 mg.

Belastbare Daten zu den jeweiligen Anteilen der Patienten, die 100 oder 300 mg erhalten liegen derzeit für Deutschland nicht vor. Die DDD wurde von der WHO noch nicht festgelegt. Deshalb wird in allen Anwendungsgebieten Canagliflozin mit einer DDD sowohl von 100 mg als auch von 300 mg dargestellt.

Die Angaben zur DDD von Glimepirid (DDD=2 mg oral) beruhen auf dem ATC-Index für 2013 (WIdO, 2013).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich

die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
zu bewertendes Arzneimittel		
Canagliflozin Monotherapie	Canagliflozin: Invokana® 100 mg Filmtabletten, 100 Tabl. N3: 242,18 € Invokana® 300 mg Filmtabletten, 100 Tabl. N3: 357,77 €	 229,41 € 339,51 €
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	Glimepirid, 2 mg, 180 Tabl./Pckg., N3: 27,18 €[a] (FB)	24,10 €

[a] Stand Lauertaxe: 15.01.2014
FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Tabl.: Tabletten; Pckg.: Packung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

T2DM ist eine chronische Erkrankung, die eine kontinuierliche Behandlung erfordert. Es wird daher davon ausgegangen, dass vom Arzt Großpackungen verschrieben werden. Entsprechend wurden die Preise und Kosten aus den größten verfügbaren, wirtschaftlichsten Packungen berechnet. Die Preise sind auf Basis der ab 01.01.2014 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und den nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz ab 2012 gültigen Großhandelszuschlägen durchgeführt worden.

Die Kosten für Canagliflozin 100 mg (Invokana® 100 mg Filmtabletten) betragen als Apothekenverkaufspreis für eine Packung mit 100 Filmtabletten (N3) 242,18 € und nach Abzug von 6% Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V (vom Herstellerabgabepreis von 182,86 €) und 1,80 € Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V 229,41 €.

Die Kosten für Canagliflozin 300 mg (Invokana® 300 mg Filmtabletten) betragen als Apothekenverkaufspreis für eine Packung mit 100 Filmtabletten (N3) 357,77 € und nach Abzug von 6% Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V (vom Herstellerabgabepreis von 274,29 €) und 1,80 € Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V 339,51 €.

Belastbare Daten zu den jeweiligen Anteilen der Patienten, die 100 oder 300 mg erhalten liegen für Deutschland derzeit nicht vor. Die mittlere tägliche Erhaltungsdosis (DDD) wurde von der World Health Organization (WHO) noch nicht festgelegt. Deshalb wird in allen Anwendungsgebieten Canagliflozin mit einer DDD sowohl von 100 mg als auch von 300 mg dargestellt. Patientenzuzahlungen sind hierbei nicht berücksichtigt.

Die Angaben zur Vergleichstherapie Glimepirid beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15.01.2014 für eine Wirkstärke von 2 mg (DDD für Glimepirid beträgt 2mg oral). Für Glimepirid wurde die Packung mit dem günstigsten Tablettenpreis auf Ebene des Festbetrags (berechnet als Festbetrag dividiert durch die Tablettenanzahl in der Packung) herangezogen. Es handelt sich um Glimepirid 2 mg, 180 Tabletten pro Packung. Der Festbetrag beträgt laut Lauer-Taxe vom 15.01.2014 für Glimepirid 2 mg, 180 Stück 27,18 €. Bei der Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ist der Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,80 € zu berücksichtigen (gemäß Lauer-Taxe vom 15.01.2014). Da Glimepirid festbetragsgeregelt ist, fällt ein Rabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V nicht an. Auf Ebene des Herstellerabgabepreises wurde ein Rabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10% berücksichtigt und vom Festbetrag abgezogen.

Für die Umrechnung des Festbetrages vom Niveau auf der Ebene des Apothekenverkaufspreises incl. Mehrwertsteuer auf die Ebene des Herstellerabgabepreises wurde die am 15.1.2014 gültige Arzneimittelpreisverordnung zugrunde gelegt. Der Herstellerabgabepreis beträgt für Glimepirid 12,81 €. Demnach beträgt der Rabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V für Glimepirid 2 mg, 180 Stück 1,28 €. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte betragen 24,10 € (27,18 €-1,80 €-1,28 €) für 180 Tabletten Glimepirid 2 mg. Patientenzuzahlungen sind nicht zu berücksichtigen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung

zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Canagliflozin Monotherapie	gesamte GKV-Zielpopulation	Canagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	3x pro Jahr	3
Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff	gesamte GKV-Zielpopulation	Glimepirid: Kontrolle Leberfunktion und Blutbild (Leukozyten- und Thrombozytenzahl) Kontrolle Blutzucker, HbA_{1c}	4x pro Jahr	4

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen.

Für Canagliflozin wird eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion gefordert (Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013). Abhängig von der Nierenfunktion wird eine Überprüfung vor Beginn der Behandlung und dann mindestens einmal pro Jahr gefordert. Ebenso soll vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen, sowie bei Patienten, deren Nierenfunktion sich einer mäßigen Nierenfunktionsstörung annähert, mindestens zwei- bis viermal pro Jahr die Nierenfunktion getestet werden. 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.

Da zur Bestimmung der jeweiligen Anteile dieser Gruppen keine verlässlichen Daten vorliegen, wird für die Berechnungen im Rahmen dieses Dossiers eine angenommene durchschnittliche Frequenz von dreimal pro Jahr zugrunde gelegt.

Die Behandlung mit Glimepirid erfordert regelmäßige Überprüfung der Leberwerte und des Blutbilds sowie des Blutzuckers und HbA_{1c}-Wertes (Fachinformation Glimepirid-ratiopharm 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013). Genaue Frequenzen für diese Untersuchungen sind nicht spezifiziert. Als regelmäßiger Abstand wurde für das vorliegende Dossier eine einmal pro Quartal stattfindende Untersuchung angenommen, da in den Therapieleitlinien der DDG dies als Frequenz für die Therapieüberwachung von Patienten mit Typ-2-Diabetes, insbesondere für HbA_{1c}, empfohlen wird (BÄK et al., 2013). Dies wurde deshalb auch als Untersuchungshäufigkeit für die anderen Stoffwechselparameter angenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Nierenfunktionstest	0,25 €
Leberfunktionstest	5,25 €
Blutbild (Leukozyten und Thrombozytenzählung)	0,50 €
Blutzuckermessung (=Glucose- und HbA_{1c}-Bestimmung)	4,25 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HbA_{1c}=Glykiertes Hämoglobin

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen setzen sich aus den in Tabelle 3-I dargestellten Einzelleistungen zusammen. Die einzelnen Laborleistungen sind bereits in Euro bewertet im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog enthalten (KBV, 2014).

Tabelle 3-I: Labordiagnostik – Kosten der Einzelleistungen

Laborparameter	EBM-Ziffer	Kosten (€)
Niere		
Kreatinin	32066	0,25 €
Leberfunktion		
Alkalische Phosphatase	32068	0,25 €
gesamt Bilirubin	32058	0,25 €
gamma-Glutamyl-Transferase	32071	0,25 €
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT/AST)	32069	0,25 €
Glutamat-Pyruvat-Transam. (GPT/ALT)	32070	0,25 €
Thromboplastinzeit (Plasma)	32113	0,60 €
Albumin	32435	3,40 €
Blutbild		
Leukozyten	32036	0,25 €
Thrombozyten	32037	0,25 €
Blutzucker		
Glucose	32057	0,25 €
HbA_{1c}	32094	4,00 €

Quelle: (KBV, 2014)
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat_Aminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A1;

Blutentnahmekosten sind als weitere Kosten nicht berücksichtigt, da sie in der Regel innerhalb der Behandlung von Diabetikern in jedem Fall anfallen und so zum Vergleich der Therapiekosten in diesem Dossier wenig relevant sind.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Canagliflozin Monotherapie	gesamte GKV-Zielpopulation	Nierenfunktionstest	0,75 €	165.996,00-268.351,50 €
Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Leberfunktionstest Blutbild Blutzucker-bestimmung	21,00 € 2,00 € 17,00 € gesamt: 40,00 €	8.853.120,00-14.312.080,00 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Canagliflozin Monotherapie	gesamte GKV-Zielpopulation	Canagliflozin 100 mg[1]: 837,35 € 300 mg[2]: 1239,21 € Nierenfunktionstest: 0,75 € gesamt: 838,10-1.239,96 €	185.494.996,80-443.660.167,92 €
Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Glimepirid: 48,87 € Leberfunktionstest, Blutbild, Blutzucker-bestimmung: 40,00 € gesamt: 88,87 €	19.669.419,36-31.797.863,74 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

[1] entspricht Invokana® 100 mg Filmtabletten; [2] entspricht Invokana® 300 mg Filmtabletten
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr wurden als Jahreskosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte berechnet. Bei der Berechnung wurde zunächst der Preis pro Tablette ermittelt. Die Jahreskosten wurden berechnet durch die Multiplikation des Tablettenbedarfs für ein Jahr mit dem Preis pro Tablette. Der Preis für die Jahrestherapiekosten wurde anschließend auf volle Centbeträge gerundet.

Für Canagliflozin 100 mg (Invokana® 100 mg Filmtabletten) ergaben sich Kosten von 837,35 € pro Jahr und für 300 mg (Invokana® 300 mg Filmtabletten) von 1.239,21 € 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) wurde von der World Health Organization (WHO) noch nicht festgelegt. Deshalb wird in allen Anwendungsgebieten eine Spanne der GKV-Jahrestherapiekosten von Canagliflozin mit einer DDD von 100 mg oral (als Untergrenze) und von 300 mg oral (als Obergrenze) dargestellt. Für Glimepirid ergaben sich Medikamentenkosten von 48,87 € pro Patient und Jahr.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Canagliflozin Monotherapie wurden die Arzneimittelkosten für Canagliflozin 100 mg (Invokana® 100mg Filmtabletten) von 837,35 bzw. 300 mg (Invokana® 300mg Filmtabletten) von 1239,21 € jeweils zuzüglich 0,75 € für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (insg. 838,10-1239,96 €) zugrunde gelegt. Multipliziert mit der Größe der GKV-Zielpopulation von 221.328-357.802 Patienten ergeben sich Jahrestherapiekosten GKV in der Höhe von 185.494.996,80-443.660.167,92 €. In den

unteren Wert der Spanne gehen somit die Jahreskosten von Canagliflozin 100 mg (Invokana® 100 mg Filmtabletten) und die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen multipliziert mit dem unteren Wert der GKV-Zielpopulation (221.328 Patienten) ein. Den oberen Wert der Spanne bilden die Jahreskosten von Canagliflozin 300 mg (Invokana® 300 mg Filmtabletten) zusammen mit den zusätzlich notwendigen GKV-Kosten multipliziert mit dem oberen Wert der GKV-Zielpopulation (357.802 Patienten). Es sind daher die minimal und maximal möglichen Kosten für die Therapie mit Canagliflozin unter Berücksichtigung der Unsicherheiten in der Zielpopulation dargestellt.

In der Vergleichstherapie wurden die Jahrestherapiekosten aus 48,87 € Arzneimittelkosten für Glimepirid + 40,00 € für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (insg. 88,87 €) bestimmt. Multipliziert mit der Größe der Zielpopulation von 221.328-357.802 Patienten ergeben sich Jahrestherapiekosten GKV in der Höhe von 19.669.419,36-31.797.863,74 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Fachinformation wird Canagliflozin im Anwendungsgebiet A als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle 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.

Canagliflozin soll bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, dialysepflichtigen Patienten sowie Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen. Canagliflozin wird bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, oder bei denen ein Volumenmangel, z. B. durch akute Erkrankung (wie z. B. eine gastrointestinale Erkrankung) vorliegt, nicht empfohlen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin beträgt 100 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer eGFR $\geq$60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl $\geq$60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden Eine Dosiserhöhung sollte bei Patienten im Alter von $\geq$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.

Canagliflozin sollte nicht bei Patienten 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 sie 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 (Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013).

Zur Bestimmung der Größe der Patientenpopulation, die Canagliflozin auf Grund einer eingeschränkten Nierenfunktion oder der gleichzeitigen Anwendung von Schleifendiuretika nicht bekommen kann, wurde in der Analyse von Sittig und Friedel der Patientenanteil mit relevanter Nierenproblematik für die verschiedenen Therapielinien bestimmt (Sittig und Friedel, 2013). Dazu wurde unter allen in der Stichprobe identifizierten T2DM-Patienten über einen Filter, der eine Reihe von ICD10-Diagnosen, Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS), Gebührenordnungsnummern und ATC-Codes von Arzneimittelverschreibungen für Schleifendiuretika berücksichtigt ((Sittig und Friedel, 2013) s. a. Tabelle 3-J), eine Population bestimmt, die keine oder nur eine geringe Einschränkung der Nierenfunktion hat und keine Schleifendiuretika erhält. Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit Diabetes, für die Canagliflozin aufgrund einer schweren Leberfunktionsstörung nicht empfohlen wird, konnten die Kassendaten nicht herangezogen werden. Eine schwere Leberfunktionsstörung wird anhand von fünf Kriterien (drei Laborwerte und zwei klinische Befunde) für die Ermittlung des Child-Pugh Scores C festgestellt. Diese Kriterien liegen in den Kassendaten naturgemäß nicht vor, sodass hierzu keine Angaben gemacht werden können.

In der Analyse von Sittig und Friedel betrug die Rate der Patienten mit Niereninsuffizienz für die Gesamtpopulation der T2DM-Patienten 28%. In den Versorgungsanteil geht jedoch der für das AWG jeweils separat ermittelte Anteil Patienten mit Niereninsuffizienz ein, der über oder unter der durchschnittlichen Niereninsuffizienzrate von 28% liegen kann.

Tabelle 3-J: Hinweise auf mäßige bis schwere Niereninsuffizienz und Anwendung von Schleifendiuretika in den Krankenkassendaten von (Sittig und Friedel, 2013)

ICD 10	**Diagnosen (ambulante und stationäre Behandlungen)**
N18.3	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
N18.4	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4
N18.5	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
Z49	Dialysebehandlung
Z99.2	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
P96.0	Angeborene Niereninsuffizienz
OPS	**Operations- und Prozedurenschlüssel (stationäre Behandlungen)**
8.854	Hämodialyse

8.857	Peritonealdialyse
GONr	**Gebührenordnungsnummern des EBM (ambulante Behandlungen)**
04560	Zusatzpauschale kontinuierliche Betreuung eines chronisch niereninsuffizienten Patienten
04566	Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 04564 und 04565 für die Durchführung einer Trainingsdialyse
13600	Zusatzpauschale kontinuierliche Betreuung eines chronisch niereninsuffizienten Patienten
13610	Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei Hämodialyse, Peritonealdialyse und Sonderverfahren
13611	Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei Peritonealdialyse
13612	Zuschlag zu den GOP 13610 und 13611 für die Durchführung einer Trainingsdialyse
40823	Kostenpauschale für Dialyse bei Versicherten ab vollendetem 18. Lebensjahr
40824	Kostenpauschale für Dialyse bei Versicherten ab vollendetem 18. Lebensjahr am Wohnort
40826	Kostenpauschale für Peritonealdialyse bei Versicherten ab vollendetem 18. Lebensjahr am Wohnort
40827	Kostenpauschale für intermittierende Peritonealdialyse für Versicherte ab vollendetem 18. Lebensjahr am Wohnort
40828	Kostenpauschale für Dialyse ab dem vollendeten 18. Lebensjahr bei Ferien- oder berufsbedingtem Aufenthalt
40836	Zuschlag zu der Kostenpauschale 40815, 40817, 40818, 40819, 40824, 40826 bis 40828 für die Infektionsdialyse
40838	Zuschlag zur Kostenpauschale 40817, 40819, 40827 oder 40828 für die intermittierende Peritonealdialyse
ATC	**Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Kodierung des Wirkstoffs (Verordnungen von Schleifendiuretika)**
C03CA	Sulfonamide, rein
C03CB	Sulfonamide und Kalium, in Kombination
C03CC	Aryloxyessigsäure-Derivate
C03CD	Pyrazolon-Derivate
C03CX	Andere High-ceiling-Diuretika

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab;
GONr: Gebührenordnungsnummer; GOP: Gebührenordnungsposition; ICD: International Classification of Diseases; OPS: Operations- und Prozedurenschlüssel

Über die Behandlungsquoten der Patienten ohne mindestens mäßiggradige Niereninsuffizienz im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt ebenfalls die Analyse von Sittig und Friedel Auskunft (Sittig und Friedel, 2013). Wird die GKV-Zielpopulation analog Abschnitt 3.2.4 mit den Daten für diese Patienten betrachtet, reduziert sich die Anzahl der in Monotherapie mit OAD (ohne Metformin) behandelten Patienten von 11.026 auf 6.920 Patienten in der Auswertungsgruppe um 37,2%. Damit verkleinert sich die GKV-Zielpopulation auf **138.994-224.700 Patienten**. Erwartungsgemäß war in diesem AWG die Rate an Patienten mit Niereninsuffizienz am höchsten, da die verordnete Monotherapie als Alternative zu Metformin wahrscheinlich aufgrund einer Niereninsuffizienz (Kontraindikation für

Metformin) gewählt wurde. In der Gruppe der Patienten mit Metformin-Monotherapie war der Anteil von Patienten mit Niereninsuffizienz mit 19,7% zwar am geringsten, dennoch erscheint sie aufgrund der Kontraindikation von Metformin für Patienten mit Niereninsuffizienz noch relativ hoch.

Da im Moment noch keine Studien zur Anwendung im Versorgungsalltag vorliegen, kann über Patientenpräferenzen in Bezug auf die Behandlung mit Canagliflozin nur spekuliert werden. Zahlreiche Studien zu Therapiepräferenzen und der Wichtigkeit verschiedener Parameter für T2DM-Patienten zeigen eine herausragende Bedeutung der Auswirkungen der Behandlung auf das Körpergewicht, gefolgt von effektiver Blutzuckerkontrolle bei Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere hyperglykämischer Episoden (Matza et al., 2007; Porzsolt et al., 2010; Bogelund et al., 2011; Mohamed et al., 2013). Die allgemein gute Verträglichkeit, die positiven Effekte von Canagliflozin auf das Körpergewicht der Patienten und die effektive Blutzuckerkontrolle in Verbindung mit einem niedrigen Hypoglykämie-Risiko lassen eine gute Akzeptanz der Therapie mit Canagliflozin erwarten. Eine Verminderung der Versorgungsanteile aufgrund abweichender Patientenpräferenzen ist deshalb nicht zu erwarten. Die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Zielpopulation stellt entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung die maximale behandelbare Population im AWG dar.

Die antihyperglykämische Therapie mit OAD wie Canagliflozin wird in der Regel von niedergelassenen Ärzten (Hausärzte, Internisten, Diabetologen) verordnet und überwacht. Die Hospitalisierungsrate mit der Hauptdiagnose Diabetes für Typ-1 und Typ-2 ist niedrig und betrug nach Angaben des Bundesversicherungsamtes im Jahr 2011 2,70% (Bundesversicherungsamt, 2012) und ist auf Grund der geringen Bedeutung zu vernachlässigen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Um die Größe der Patientenpopulation, die Canagliflozin aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion nicht erhalten kann zu bestimmen, wurde in der Analyse von Sittig und Friedel (Sittig und Friedel, 2013) diese Patientengruppe in der Stichprobe bestimmt. Im Ergebnis wurde im Anwendungsgebiet A ein Anteil von 37,2% der Patienten in der Zielpopulation ermittelt, die die Kriterien erfüllt, die sie von der Behandlung mit Canagliflozin ausschließen. Eine entsprechende Verringerung der Canagliflozin Jahrestherapiekosten von 185.494.996,80-443.660.167,92 € (Tabelle 3-10) auf 116.490.871,40-278.619.012,00 € kann daher angenommen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw.

Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus der verschiedenen Wirkstoffe basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Der Verbrauch wurde dabei entsprechend der amtlichen Fassung des ATC-Index bestimmt (WidO).

Arzneimittelpreise wurden der Lauer-Taxe entnommen, und unter Verwendung der dort genannten Rabatte (Herstellerabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V, Generikarabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V, Apothekenrabatt nach §130 Absatz 1 SGB V) die daraus entstehenden Kosten für die gesetzlichen Krankenkasse berechnet.

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen der GKV wurden wiederum die Fachinformationen herangezogen und unter Bezugnahme auf die im EBM-Katalog aufgeführten Vergütungen die Kosten ermittelt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[1] BÄK, KBV & AWMF. 2013. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung, Version 2, Zuletzt geändert: September. Verfügbar: http://www.etracker.de/lnkcnt.php?et=WmgYP3&url=http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf&lnkname=nvl_dm2_therapie_lang [Aufgerufen am 05.02.2014].

[2] Bogelund, M., Vilsboll, T., Faber, J., et al. 2011. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark - a discrete choice experiment. *Current medical research and opinion,* 27**,** 2175-83.
[3] Bundesversicherungsamt 2012. Anhörung des GKV-Spitzenverbandes zur Auswahl der im Risikostrukturausgleich (RSA) zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2014 - Anhang 3: Zusammenfassung der Berechnungsergebnisse.
[4] Fachinformation Glimepirid-ratiopharm 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juli. 2013. Ratiopharm GmbH. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 06.02.2014].
[5] Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November 2013. Janssen-Cilag International NV.
[6] KBV. 2014. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 1. Quartal 2014. *Arztgruppen-EBM Laborarzt* [Online]. Verfügbar: http://www.kbv.de/media/sp/Einheitlicher_Bewertungsma_stab_Stand_2014_1._Quartal.pdf [Aufgerufen am 06.02.2014].
[7] Matza, L. S., Boye, K. S., Yurgin, N., et al. 2007. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation,* 16**,** 1251-65.
[8] Mohamed, A. F., Zhang, J., Johnson, F. R., et al. 2013. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: Patient preferences. *Diabetes & metabolism,* 39**,** 397-403.
[9] Porzsolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M., et al. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health Qual Life Outcomes,* 8**,** 125.
[10] Sittig, D. & Friedel, H. 2013. Therapiegruppen und Outcomes von Patienten mit T2DM. Analyse von Leistungsdaten eines Kollektivs von BKK-Versicherten. *Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen.*
[11] WIdO. 2013. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anwendungsgebiete

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

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

Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013).

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin beträgt 100 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl ≥60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden (Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013).

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 darstellt, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen.

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

Ältere Menschen (≥65 Jahre)

Die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels sollten beachtet werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Canagliflozin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und wird zur Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Canagliflozin sollte einmal täglich, vorzugsweise vor der ersten Mahlzeit des Tages, eingenommen werden. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt werden.

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.

Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Allgemeines:

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

Canagliflozin sollte aufgrund fehlender Wirksamkeit bei dieser Erkrankung nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung:

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 mindestens jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2)

- 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.

Anwendung bei Patienten mit einem Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel

Aufgrund seines Wirkmechanismus induziert Canagliflozin durch eine erhöhte Uringlucose-Exkretion (UGE) eine osmotische Diurese, die das intravaskuläre Volumen reduzieren und

den Blutdruck senken kann. 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.

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.

Innerhalb der ersten sechs 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.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Symptome eines Volumenmangels zu melden. Canagliflozin wird bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, oder bei denen ein Volumenmangel, z. B. durch eine akute Erkrankung (wie z. B. eine gastrointestinale Erkrankung) vorliegt, nicht empfohlen.

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 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.

Hämatokrit-Erhöhung:

Unter der Canagliflozin-Behandlung wurden Hämatokrit-Erhöhungen beobachtet. Deshalb ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten.

Ältere Menschen (≥65 Jahre)

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.

Genitale Pilzinfektionen:

In Einklang mit dem Mechanismus der Natrium-Glucose-Co-Transporter-2 ($SGLT_2$-) Hemmung mit erhöhter UGE, wurden in klinischen Studien bei Frauen vulvovaginale Kandidosen und bei Männern Balanitis oder Balanoposthitis berichtet. 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 Canagliflozin, durch Selbstbehandlung erfolgten.

Herzinsuffizienz:

Erfahrungen zu Patienten mit der NYHA (*New York Heart Association*)-Klasse III sind begrenzt, und es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin bei NYHA-Klasse IV vor.

Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen:

Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Urin-Glucose-Test bei Patienten, die Canagliflozin einnehmen, positiv aus.

Lactoseintoleranz:

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf Diuretika ausüben und das Risiko einer Dehydratation und Hypotonie erhöhen.

Insulin und Insulinsekretagoga

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.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Canagliflozin

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 (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) transportiert.

Enzyminduktoren (wie Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], 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.

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 ≥60 ml/min/1,73 m² oder eine CrCl ≥ 60 ml/min aufweisen und 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 blutzuckersenkende Therapien in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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.

Wechselwirkungsstudien lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von Canagliflozin nicht durch Metformin, Hydrochlorothiazid, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Ciclosporin und/oder Probenecid verändert wird.

Auswirkungen von Canagliflozin auf andere Arzneimittel:

Digoxin: Die Kombination von 300 mg Canagliflozin 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 *in vitro* hemmt. Patienten, die Digoxin oder andere Herzglykoside (z. B. Digitoxin) einnehmen, sollten angemessen überwacht werden.

Dabigatran: 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.

Simvastatin: 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.

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.

In Wechselwirkungsstudien hatte Canagliflozin im *Steady-state* keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetiken von Metformin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glibenclamid, Paracetamol, Hydrochlorothiazid oder Warfarin.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Zur Anwendung von Canagliflozin bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Canagliflozin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Canagliflozin abgebrochen werden.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Canagliflozin und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Canagliflozin/Metabolite in die Milch übergehen und auch pharmakologisch bedingte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen und juvenilen Ratten, die Canagliflozin ausgesetzt waren, haben. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Canagliflozin soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität:

Die Auswirkung von Canagliflozin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Canagliflozin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch auf das Risiko einer Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden, wenn Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin oder einem Insulinsekretagogon angewendet wird, sowie auf das erhöhte Risiko für Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel, wie z. B. posturalen Schwindel.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Canagliflozin wurde an 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus evaluiert, die 3.139 Patienten, die mit 100 mg Canagliflozin und 3.506 Patienten, die mit 300 mg Canagliflozin behandelt wurden, umfassten. Die Patienten erhielten das Arzneimittel in neun doppelblinden, kontrollierten klinischen Phase-3-Studien.

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 Sulfonylharnstoff sowie Metformin und Pioglitazon). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung waren Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff, vulvovaginale Kandidosen, Harnwegsinfektionen und Polyurie oder Pollakisurie (z. B. Miktionshäufigkeit). Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch bei ≥ 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). Zur Bewertung der berichteten unerwünschten Nebenwirkungen und Identifizierung der Nebenwirkungen (siehe Tabelle 3-K) wurden zusätzliche Sicherheitsanalysen der Daten (einschließlich der Langzeitdaten) von dem gesamten Studienprogramm mit Canagliflozin (placebo- und aktiv kontrollierte Studien) durchgeführt.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 3-K basieren auf der gepoolten Analyse der oben beschriebenen vier 26-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studien (N=2.313). Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (SOC) klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten <1/10.000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-K Häufigkeit der Nebenwirkungen (MedDRA) aus placebokontrollierten Studien[a]

Systemorganklasse Häufigkeit	**Nebenwirkung**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypoglykämie bei Kombination mit Insulin oder

Systemorganklasse Häufigkeit	**Nebenwirkung**
	einem Sulfonylharnstoff
Gelegentlich	Dehydratation*
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	posturaler Schwindel*, Synkope*
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypotonie*, orthostatische Hypotonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Obstipation, Durst[b], Nausea
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Ausschlag[c], Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Polyurie oder Pollakisurie[d], Harnwegsinfektion[e]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	vulvovaginale Kandidose**[, f]
Häufig	Balanitis oder Balanoposthitis**[, g]
Untersuchungen	
Häufig	Dyslipidämie[h], erhöhtes Hämatokrit**[, i]
Gelegentlich	erhöhtes Kreatinin im Blut**[, j], erhöhter Harnstoff im Blut**[, k], erhöhtes Kalium im Blut**[, l], erhöhtes Phosphat im Blut [m]

* Mit Bezug auf einen Volumenmangel; siehe Abschnitt 4.4.
** Siehe Abschnitt 4.4.
[a] Die Sicherheitsdatenprofile der einzelnen Pivotalstudien (einschließlich Studien mit Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion; älteren Patienten [≥55 Jahre bis ≤80 Jahre]; Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko) waren im Allgemeinen mit den in dieser Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen konform.
[b] Durst schließt die Termini Durst, Mundtrockenheit und Polydipsie ein.
[c] Ausschlag schließt die Termini erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, pustulöser Ausschlag und vesikulärer Ausschlag ein.
[d] Polyurie oder Pollakisurie schließt die Termini Polyurie, Pollakisurie, Miktionsdrang, Nykturie und erhöhte Urinausscheidung ein.
[e] Harnwegsinfekt schließt die Termini Harnwegsinfekt, Zystitis, Niereninfektion und Urosepsis ein. Es gab bzgl. Niereninfektion oder Urosepsis kein Ungleichgewicht zwischen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Placebo.
[f] Vulvovaginalkandidose schließt die Termini vulvovaginale Kandidose, vulvovaginale Pilzinfektion, Vulvovaginitis, vaginale Infektion, Vulvitis und genitale Pilzinfektion ein.
[g] Balanitis oder Balanoposthitis schließt die Termini Balanitis, Balanoposthitis, *Candida*-Balanitis, und genitale Pilzinfektion ein.
[h] Die mittleren prozentualen Anstiege gegenüber dem Ausgangswert betrugen beim Gesamtcholesterin unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg *versus* Placebo 3,4% und 5,2% *versus* 0,9%, beim HDL-Cholesterin 9,4% und 10,3% *versus* 4,0%, beim LDL-Cholesterin 5,7% und 9,3% *versus* 1,3%, beim Nicht-HDL-Cholesterin 2,2% und 4,4% *versus* 0,7%, und bei den Triglyceriden 2,4% und 0,0% *versus* 7,6%.
[i] Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Hämatokrit betrugen 2,4% bzw. 2,5% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,0% unter Placebo.
[j] Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kreatinin betrugen 2,8% bzw. 4,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Placebo.
[k] Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Blutharnstoff-Stickstoff betrugen 17,1% bzw. 18% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,0% unter Placebo.
[l] Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Kalium im Blut betrugen 0,5% bzw. 1,0% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 0,6% unter Placebo.
[m] Die mittleren prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert beim Serum-Phosphat betrugen 3,6% bzw. 5,1% unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg im Vergleich zu 1,5% unter Placebo.

HDL: High-density Lipoprotein; LDL: Low-density Lipoprotein, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmmangel

In der gepoolten Analyse der vier 26-wöchigen placebokontrollierten Studien betrug die Inzidenz aller Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Dehydratation und Synkope) 1,2% unter Canagliflozin 100 mg, 1,3% unter Canagliflozin 300 mg und 1,1% unter Placebo. Die Inzidenz war in den beiden aktiv kontrollierten Studien unter Behandlung mit Canagliflozin mit denen der Komparatoren vergleichbar.

In der zugehörigen kardiovaskulären Studie, in der die Patienten generell älter waren und eine höhere Rate Diabetes-bedingter Komplikationen aufwiesen, betrug die Inzidenz von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel 2,8% unter Canagliflozin 100 mg, 4,6% unter Canagliflozin 300 mg und 1,9% unter Placebo.

Zur Beurteilung der Risikofaktoren für diese Nebenwirkungen wurde, unter Einschluss beider Canagliflozin-Dosen, eine größere gepoolte Analyse der Patientendaten (n=9.439) aus acht kontrollierten Phase-3-Studien durchgeführt. In dieser gepoolten Analyse wiesen Patienten mit Schleifendiuretika, Patienten mit einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m^2 bis <60 ml/min/1,73 m^2 und Patienten im Alter von ≥75 Jahren generell eine höhere Inzidenz dieser Nebenwirkungen auf. Für Patienten mit Schleifendiuretika betrugen die Inzidenzen 3,2% unter Canagliflozin 100 mg und 8,8% unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 4,7% in der Kontrollgruppe. Für Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von 30 ml/min/1,73 m^2 bis <60 ml/min/1,73 m^2 betrugen die Inzidenzen 4,8% unter Canagliflozin 100 mg und 8,1% unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 2,6% in der Kontrollgruppe. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren betrugen die Inzidenzen 4,9% unter Canagliflozin 100 mg und 8,7% unter Canagliflozin 300 mg im Vergleich zu 2,6% in der Kontrollgruppe.

In der zugehörigen kardiovaskulären Studie und der größeren gepoolten Analyse waren Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen und schwerwiegende Nebenwirkungen bezogen auf einen Volumenmangel unter Canagliflozin nicht erhöht.

Hypoglykämie bei Kombintionstherapie mit Insulin oder Insulinsekretagoga

Wenn als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Metformin angewendet, war die Hypoglykämie-Häufigkeit in den Behandlungsgruppen einschließlich Placebo gering (annähernd 4%). Bei Hinzufügen von Canagliflozin zu einer Insulintherapie wurden bei 49,3%, 48,2% bzw. 36,8% der Patienten, die mit Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo behandelt wurden, Hypoglykämien beobachtet. Schwerwiegende Hypoglykämien traten bei 1,8%, 2,7% bzw. 2,5% der Patienten auf, die mit Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo behandelt wurden. Bei Hinzufügen von Canagliflozin zu einer Sulfonylharnstoff-Therapie wurden Hypoglykämien bei 4,1%,

12,5% bzw. 5,8% der Patienten, die mit Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo behandelt wurden, beobachtet.

Genitale Pilzinfektionen

Vulvovaginale Kandidosen (einschließlich Vulvovaginitis und vulvovaginale Pilzinfektion), wurden bei 10,4% der mit Canagliflozin 100 mg und 11,4% der mit Canagliflozin 300 mg behandelten Patientinnen beobachtet, im Vergleich zu 3,2% bei mit Placebo behandelten Patientinnen. Die meisten Berichte zu vulvovaginalen Kandidosen erfolgten in den ersten vier Wochen der Behandlung mit Canagliflozin. Von den Patientinnen, die Canagliflozin einnahmen, erlitten 2,3% mehr als eine Infektion. Insgesamt brachen 0,7% aller Patientinnen die Behandlung mit Canagliflozin aufgrund einer vulvovaginalen Kandidose ab.

Candida-Balanitis oder Balanoposthitis wurde bei 4,2% der mit Canagliflozin 100 mg und bei 3,7% der mit Canagliflozin 300 mg behandelten Patienten berichtet, im Vergleich zu 0,6% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Von den Patienten, die Canagliflozin einnahmen, hatten 0,9% mehr als eine Infektion. Insgesamt brachen 0,5% aller Patienten die Behandlung mit Canagliflozin aufgrund einer *Candida*-Balanitis oder -Balanoposthitis ab. In seltenen Fällen wurde über Phimose berichtet, und einige Male wurde eine Beschneidung durchgeführt.

Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen wurden, verglichen mit 4,0% unter Placebo, unter 100 mg und 300 mg Canagliflozin häufiger berichtet (5,9% bzw. 4,3%). Die meisten Infektionen waren leicht bis mäßig mit keinem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen. Die Patienten sprachen auf eine Standardtherapie unter Fortsetzung der Behandlung mit Canagliflozin an. Die Inzidenz rezidivierender Infektionen war unter Canagliflozin nicht erhöht.

Nebenwirkungen bei besonderen Patientengruppen

Ältere Menschen (≥65 Jahre)

Bei einer gepoolte Analyse von acht placebokontrollierten und aktiv kontrollierten Studien entsprach das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten im Allgemeinen dem der jüngeren Patienten. Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren hatten eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel (wie posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie) mit Inzidenzen von 4,9%, 8,7% und 2,6% unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. in der Placebogruppe. Unter Canagliflozin 100 mg bzw. Canagliflozin 300 mg wurden Abnahmen der eGFR (-3,6% bzw. -5.2%) im Vergleich zur Placebogruppe (-3,0%) berichtet.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 oder CrCl <60 ml/min)

Patienten mit einer Ausgangs-eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 oder CrCl <60 ml/min) hatten mit Inzidenzen von 4,7%, 8,1% und 1,5% unter Canagliflozin 100 mg und Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie).

Die Gesamtinzidenz erhöhter Serum-Kalium-Werte war mit Inzidenzen von 7,5%, 12,3% und 8,1% unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. Placebo bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion höher. Die Erhöhungen waren im Allgemeinen vorübergehend und erforderten keine besonderen Maßnahmen.

Unter beiden Canagliflozin-Dosen wurde ein Anstieg des Serum-Kreatinins von 10-11% und des BUN von annähernd 12% beobachtet. Der Anteil der Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine größere Abnahme der eGFR (>30%) auftrat, betrug 9,3%, 12,2% und 4,9% unter Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg bzw. unter Placebo. Zum Studienendpunkt wiesen 3,0% der Patienten unter Canagliflozin 100 mg, 4,0% unter Canagliflozin 300 mg und 3,3% unter Placebo solche Abnahmen auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Einzeldosen bis zu 1.600 mg Canagliflozin bei gesunden Probanden und Canagliflozin 300 mg zweimal täglich über zwölf Wochen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus wurden generell gut vertragen.

Im Fall einer Überdosierung ist es sinnvoll, die gewöhnlichen unterstützenden Maßnahmen durchzuführen, z. B. Entfernen nichtresorbierten Materials aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung und Einleitung klinischer Maßnahmen, falls erforderlich. Canagliflozin wurde bei einer vierstündigen Hämodialyse-Sitzung vernachlässigbar entfernt. Canagliflozin wird wahrscheinlich nicht durch Peritonealdialyse entfernt.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Annex IIC zum EPAR Canagliflozin (EMA, 2014a) sieht folgende Bedingungen für das Inverkehrbringen vor:

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch:

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertenden Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV zum EPAR von Canagliflozin liegt nicht vor. Der Annex IID (EMA, 2014b) sieht folgende Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz vor:

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im EU-Risk-Management-Plan (Version 2.2) sind die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung) aufgeführt (Tabelle V.3.1 (Janssen Cilag, 2013)):

Tabelle 3-L: Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko:	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
wichtige bekannte Risiken:		
Vulvovaginale Kandidosen	**Fachinformation:** Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen' beschreibt erhöhtes Risiko bei Patienten mit Vorgeschichte von genitalen Mykosen. Abschnitt 4.8 ‚Unerwünschte Wirkungen' führt vulvovaginale Kandidosen als Nebenwirkung auf und beschreibt, dass diese am häufigsten in den ersten 4 Monaten der Behandlung auftraten.	keine
Balanitis und Balanoposthitis	**Fachinformation:** Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen' beschreibt erhöhtes Risiko bei nicht beschnittenen Patienten und Patienten mit Vorgeschichte von genitalen Mykosen und weist auf das Risiko einer Phimose als seltene Komplikation hin, die in einigen Fällen eine Zirkumzision erforderte. Abschnitt 4.8 ‚Unerwünschte Wirkungen' führt Balanitis und Balanoposthitis als mögliche	keine

Risiko:	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
	Nebenwirkungen auf.	
Harnwegsinfektionen	**Fachinformation:** Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen' beschreibt Harnwegsinfektionen als Nebenwirkung.	keine
Hypoglykämie bei Kombinationstherapie mit Insulin oder Insulinsekretagoga	**Fachinformation:** Abschnitt 4.2 ‚Dosierung und Art der Anwendung' und Abschnitt 4.5 , Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen beschreiben eine möglicherweise notwendige Reduktion der Insulindosis oder der Dosis eines glucoseunabhängigen Insulinsekretagogons zur Verminderung des Hypoglykämierisikos bei Kombinationstherapie mit Canagliflozin. Abschnitt 4.8 ‚Unerwünschte Wirkungen' führt Hypoglykämie als Nebenwirkung in der Kombinationstherapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen auf.	keine
Volumenmangel	**Fachinformation:** Abschnitt 4.2 ‚Dosierung und Art der Anwendung' beschreibt als Anfangsdosis 100 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl ≥60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, kann die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. 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. 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 (siehe Abschnitt 4.4). Canagliflozin sollte nicht bei Patienten 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 sie 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 Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses	keine

Risiko:	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
	Zustands empfohlen. Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen': 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. 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. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Symptome eines Volumenmangels zu melden. 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 entwickeln, kann bis zur Korrektur dieses Zustands eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung mit Canagliflozin in Betracht gezogen werden. Canagliflozin wird bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, oder bei denen ein Volumenmangel, z. B. durch eine akute Erkrankung (wie z. B. eine gastrointestinale Erkrankung) vorliegt, nicht empfohlen. Abschnitt 4.8 ‚Unerwünschte Wirkungen' führt posturalen Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Dehydratation und Synkope als mit Volumenmangel in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen auf.	
wichtige mögliche Risiken:		
Beeinträchtigung der Nierenfunktion/ Nierenversagen	**Fachinformation:** Abschnitt 4.2 ‚Dosierung und Art der Anwendung' führt aus: Bei Patienten mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl ≥60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. Eine Dosiserhöhung sollte bei	

Risiko:	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
	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 (siehe Abschnitt 4.4). 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 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 sie 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 dialysepflichtigen Patienten angewendet werden. Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen': Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren wurde größere Abnahmen der eGFR berichtet. Bei Patienten mit einer eGFR <60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl <60 ml/min wurden mehr Ereignisse mit erhöhten Kaliumwerten und größeren Anstiegen von Serum-Kreatinin und Blutharnstoff-Stickstoff (BUN) berichtet. Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen: - vor Beginn der Therapie mit Canagliflozin und danach mindestens jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2) - 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. Abschnitt 4.8 ‚Unerwünschte Wirkungen' führt erhöhte Serumkreatinin und Serumharnstoffwerte	

Risiko:	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	als Nebenwirkungen auf.	
Klinische Auswirkung erhöhter Hämatokritwerte	**Fachinformation:** Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen': Unter der Canagliflozin-Behandlung wurden Hämatokrit-Erhöhungen beobachtet. Deshalb ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten. Abschnitt 4.8 ‚Unerwünschte Wirkungen' führt erhöhte Hämatokritwerte als Nebenwirkungen auf.	keine
Knochenbrüche	keine	keine
Photosensibilität	keine	keine
Hypoglykämie bei Behandlung ohne Insulin oder Insulinsekretagoga	**Fachinformation:** In Abschnitt 4.8 ‚Unerwünschte Wirkungen' wird die Inzidenz von hypoglykämischen Ereignissen unter der Therapie mit Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin sowie die Hypoglykämieraten in Kombinationstherapie mit Insulin oder Insulinsekretagoga dargestellt.	keine
Off-label-Anwendung zur Gewichtsreduktion	**Fachinformation:** Abschnitt 4.1 ‚Anwendungsgebiete' beschränkt die Anwendung von Canagliflozin klar auf die Behandlung von T2DM in Patienten 18 Jahre und älter zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Wirkstoffen.	keine
fehlende Informationen:		
Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit	**Fachinformation:** keine	keine
Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse IV nach New York Heart Association (NYHA)	**Fachinformation:** Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen': Erfahrungen zu Patienten mit der NYHA (New York Heart Association)-Klasse III sind begrenzt, und es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin bei NYHA-Klasse IV vor.	keine
Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 18 Jahren	**Fachinformation:** Abschnitt 4.2 ‚Dosierung und Art der Anwendung' führt aus: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.	keine
Verwendung während der Schwangerschaft	**Fachinformation:** Abschnitt 4.6 ‚Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit' führt aus: Zur Anwendung von Canagliflozin bei Schwangeren liegen keine Daten	keine

Risiko:	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	vor. Studien in Versuchstieren weisen auf Reproduktionstoxizität hin. Canagliflozin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Canagliflozin abgebrochen werden.	
Verwendung während der Stillzeit	**Fachinformation:** Abschnitt 4.6 ‚Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit' führt aus: Es ist nicht bekannt, ob Canagliflozin und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Canagliflozin/ Metabolite in die Milch übergehen als auch pharmakologisch bedingte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen und juvenilen Ratten, die Canagliflozin ausgesetzt waren, haben. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Canagliflozin soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.	keine
Verwendung in Patienten hohen Alters (≥85 Jahre)	**Fachinformation:** Abschnitt 5.1 ‚Pharmakodynamische Eigenschaften' führt aus: 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. Abschnitt 4.2 ‚Dosierung und Art der Anwendung' führt aus: Bei Patienten mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl ≥60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. Eine Dosiserhöhung sollte bei Patienten im Alter von ≥75 Jahren, mit Vorsicht erfolgen; Nierenfunktion und das Risiko eines Volumenmangels sollten berücksichtigt werden. Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen': Patienten im Alter von ≥75 Jahren hatten eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen mit Bezug auf einen Volumenmangel (wie posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie). Unter Canagliflozin wurden stärkere Abnahmen der eGFR berichtet. Abschnitt 4.8 ‚Unerwünschte Wirkungen' berichtet die Inzidenz von mit Volumenmangel in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren bei Gabe von	keine

Risiko:	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
	Canagliflozin in beiden Dosisstärken.	
Verwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion	**Fachinformation:** Abschnitte 4.2 ‚Dosierung und Art der Anwendung' und 5.2 , Pharmakokinetische Eigenschaften' stellen fest, dass Canagliflozin bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht wurde und die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen wird.	keine
Verwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Fachinformation: Abschnitt 4.2 ‚Dosierung und Art der Anwendung' führt aus: Canagliflozin sollte nicht bei Patienten 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 sie 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 dialysepflichtigen Patienten angewendet werden. Abschnitt 4.4 ‚Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen': 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. 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.	keine

BUN: Blutharnstoff-Stickstoff; CrCl: Kreatinin-Clearance; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: End Stage Renal Disease; NYHA: New York Heart Association; T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus

Des Weiteren sind im EU-RMP (Version 2.2) folgende gegenwärtig durchgeführte und geplante, zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien und -Aktivitäten des Pharmakovigilanzplans für Canagliflozin beschrieben (Tabelle VI.1.2 (Janssen Cilag, 2013)):

Tabelle 3-M: Zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien und -Aktivitäten des Pharmakovigilanzplans

Studie/ Aktivitätstyp Titel und Kategorie	**Ziel**	**Sicherheitsanliegen**	**Status (geplant, begonnen)**	**Einreichungsdatum v. Interims- oder Abschlussbericht (geplant oder erfolgt)**
DIA3010 Kategorie 3	Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo zur Behandlung älterer Patienten mit T2DM und unzureichender blutzuckersenkender Therapie	Knochenbrüche	12 .04.2010	4Q 2013
DIA3008 Kategorie 3	Bewertung der Auswirkung von Canagliflozin auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)[d] in erwachsenen Patienten mit T2DM	Kardiovaskuläre Sicherheit, Einschränkung der Nierenfunktion/Nierenversagen, Klinische Auswirkung von erhöhtem Hämatokrit, Knochenbrüche Photosensitivität	16.11.2009	IDMC Statusbericht: zweimal jährlich bis Studienende[a]. Abschlussbericht 2Q 2018[b]
DIA4003 Kategorie 3	Bewertung der Auswirkungen von Canagliflozin auf Nierenendpunkte bei T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	Kardiovaskuläre Sicherheit		Abschlussbericht 2Q 2018
Meta-Analyse zum kardiovaskulären Risiko (einschl. DIA3008 und DIA4003) Kategorie 3	Bestimmung der oberen Schranke des 95%-Konfidenzintervalls der Hazardquotienten von MACE-Ereignissen der kombinierten Canagliflozingruppe im Vergleich zur Placebogruppe	Kardiovaskuläre Sicherheit		Abschlussbericht 4Q 2017[c]
DIA1055 Kategorie 3	Bewertung von Einzel- und Mehrfachdosis-Pharmakokinetik, -Pharmakodynamik und Sicherheit in älteren Kindern und Jugendlichen (10 bis 17	Sicherheit und Verträglichkeit in pädiatrischen Patienten.	1Q 2015	4Q 2018

Studie/ Aktivitätstyp Titel und Kategorie	Ziel	Sicherheitsanliegen	Status (geplant, begonnen)	Einreichungsdatum v. Interims- oder Abschlussbericht (geplant oder erfolgt)
	Jahren) mit T2DM.			

BUN: Blutharnstoff-Stickstoff; CrCl: Kreatinin-Clearance; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: End Stage Renal Disease; HA: Health Authority; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläre Ereignisse; NYHA: New York Heart Association; T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus; Q: Quartal

a Nach jedem IDMC Review wird eine Empfehlung an das HA ausgesprochen. Sollte ein sicherheitsrelevantes Ergebnis in einer dieser offiziellen IDMC-Mitteilungen an den Sponsor berichtet werden, so werden diese Mitteilung und alle weiteren mit diesem Ergebnis in Verbindung stehenden IDMC-Mitteilungen den zuständigen Behörden mitgeteilt.

b Dieser Bericht wird Daten zur Wirksamkeit und nicht-kardiovaskulären Sicherheit aus der Studie DIA3008 enthalten.

c Dieser Bericht wird Ergebnisse der Meta-Analyse kardiovaskulärer Sicherheitsdaten der Studie DIA3008 und der geplanten Studie DIA4003 enthalten.

d MACE=Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 beschriebenen Anforderungen hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen, entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA, auf den Informationen aus der Fachinformation für Canagliflozin, dem EPAR sowie dem Risk-Management-Plan, welcher für die Überwachung der Behandlung mit Canagliflozin implementiert ist.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[1] EMA 2014a. Anhang IIC zum EPAR Canagliflozin.
[2] EMA 2014b. Anhang IID zum EPAR Canagliflozin.
[3] Fachinformation Invokana 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November 2013. Janssen-Cilag International NV.
[4] Janssen Cilag 2013. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Canagliflozin & Canagliflozin/Metformin Fixed-Dose Combination.