

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Canagliflozin/Metformin FDC (Vokanamet[®])
(Vokanamet[®] 50 mg/850 mg Filmtabletten,
Vokanamet[®] 50 mg/1000 mg Filmtabletten,
Vokanamet[®] 150 mg/850 mg Filmtabletten,
Vokanamet[®] 150 mg/1000 mg Filmtabletten)*

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis: Zusätzliche Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	35
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	39
1.5.1 AWG A: Orale Zweifachtherapie: Canagliflozin/Metformin FDC	39
1.5.2 AWG B und C	61
1.5.3 AWG A: Zusatznutzen in der Oralen Zweifachtherapie Canagliflozin/Metformin FDC	62
1.5.4 AWG B: Canagliflozin/Metformin FDC mit einem SU	65
1.5.5 AWG C: Canagliflozin/Metformin FDC mit Insulin	66
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	67
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	73
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	34
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	61
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	71
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	72
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	74
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	75
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	76
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	77
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	78

Tabellenverzeichnis: Zusätzliche Tabellen

Tabelle 1-A: Anzahl der Patienten mit einer Metformin Dosis zu Studienbeginn von <1700 mg im Vergleich zu den Patienten mit einer Metformin Dosis \geq 1700 mg in der Studie DIA3009.....	41
Tabelle 1-B: Titrationsschema für Glimpirid in der Studie DIA3009 in Level 1-5.....	42
Tabelle 1-C: Zusammenfassende Ergebnisse der Studie DIA3009 (deutsche Zielpopulation, primäre Analyse)	47
Tabelle 1-D: Zusammenfassende Ergebnisse der Studie DIA3006.....	57
Tabelle 1-E: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Glimpirid (DIA3009)....	63
Tabelle 1-F: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Sitagliptin (DIA3006).....	64

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Auftreten der ersten Hypoglykämie seit Initiierung der Glimepirid Dosis nach Titrationsstufe (DIA3009, primäre Analyse Patienten mit einer Glimepirid Dosis von >6 mg wurden zensiert).....	43

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,5-AG	1,5-Anhydroglucitol Spiegel
AD	Antidiabetikum
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the curve
aVT	Alternative Vergleichstherapie
AWG	Anwendungsgebiet
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein
BMI	Body Mass Index
CKD	Chronischen Nierenerkrankung
CrCl	Kreatininclearance
CT	Abdominale Computertomographie
CV	Kardiovaskulär
CYP3A4	Isoenzym aus dem Cytochrom P450-System
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DXA	Duale Röntgen-Absorptiometrie
eGFR	Epidermal growth factor receptor
ESKD	Endstadiums einer Nierenerkrankung
FDC	Fixed Dose Combination
FPG	Nüchtern-Plasma-Glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLUT	Glucosetransporter
HbA _{1c}	Glycosiliertes Hämoglobin
HOMA beta-cell	Homeostasis model assessment der Betazellfunktion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenz-Intervall
LDL	Low Density Lipoprotein
mITT	Modified intention-to-treat
MW(D)	Mittelwert(differenz)
NSAR	Nichtsteroidalen Antirheumatikum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orale Antidiabetika
OR	Odds Ratio
P-gp	P-Glykoprotein
PPG	Postprandialen Blutzuckerwertes
RT _G	Nierenschwelle für Glucose
SE	Standard error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Sodium-glucose Co-transporter
SU	Sulfonylharnstoff
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UDP	Uridindiphosphat
UE	Unerwünschte Ereignisse
UGE	Urinary glucose excretion
UGT	UDP-Glukuronosyltransferasen
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes-Studie
XR	Extended-release
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Dr. Natalie Peters
Position:	Health Economics Manager
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss
Telefon:	+49 2137 955 8700
Fax:	+49 2137 955 931
E-Mail:	npeters5@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Canagliflozin (Canagliflozin-Hemihydrat) und Metformin (Metforminhydrochlorid)
Handelsname:	Vokanamet[®] 50 mg/850 mg Filmtabletten Vokanamet[®] 50 mg/1000 mg Filmtabletten Vokanamet[®] 150 mg/850 mg Filmtabletten Vokanamet[®] 150 mg/1000 mg Filmtabletten
ATC-Code:	A10BD16

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

Vokanamet[®] ist eine Fixkombination (Fixed Dose Combination, FDC) aus zwei oral einzunehmenden blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit unterschiedlichen, sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM): Canagliflozin (50 mg bzw. 150 mg), einem Inhibitor des SGLT2-Transporters, und Metformin (850 mg bzw. 1000 mg), einem Arzneimittel aus der Klasse der Biguanide.

Canagliflozin

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

Glucose (Zucker) wird in den Nieren in den (Primär-) Harn filtriert, dann aber überwiegend über SGLT-2 und zu einem kleineren Anteil über SGLT-1-Transporter im Anfangsteil des Nierentubulus wieder aufgenommen, so dass bei Gesunden im Urin normalerweise kein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zucker erscheint. Die Kapazität dieser Transporter für Glucose ist jedoch begrenzt, so dass bei Überschreiten der maximalen Transportkapazität (sog. renale Glucoseschwelle) Glucose nicht mehr vollständig aufgenommen werden kann, und der Überschuss mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei T2DM-Patienten bzw. länger bestehendem erhöhten Blutzuckerspiegel werden über bislang noch unbekannte Mechanismen insbesondere die Zahl der SGLT-2-Transporter hochreguliert, so dass vermehrt Glucose über die SGLT-2-Transporter aufgenommen wird. Diese Fehlregulation der Glucose-Aufnahme im Bereich der Nieren führt zu einer weiteren Verstärkung der diabetischen Stoffwechsellaage (Erhöhung des Blutzuckerspiegels) und erhöht damit weiter das Risiko für Folgekomplikationen des T2DM.

Canagliflozin hemmt spezifisch die SGLT-2 Transporter in der Niere, wodurch insgesamt weniger Glucose vom Körper wieder aufgenommen wird. Als Konsequenz resultiert hieraus eine vermehrte Ausscheidung von Glucose über den Urin (therapeutische Glukosurie). Damit wird die Glucoselast des Körpers deutlich gesenkt und die diabetische Stoffwechsellaage verbessert. Ein Abfall des Blutzuckerspiegels in die Unterzuckerung ist nicht zu erwarten, da Canagliflozin die renale Glucoseschwelle nicht so weit absenkt, dass es zu gefährlich niedrigen Blutzuckerspiegeln kommen kann und somit kein intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht. Die SGLT-2-Hemmung ist vollständig unabhängig von Insulin oder der Funktion der insulinproduzierenden Betazelle der Bauchspeicheldrüse und führt über die verbesserte Stoffwechsellaage und dem damit einhergehenden geringeren Insulinbedarf zu einer Entlastung der Betazelle.

Canagliflozin führt durch die erhöhte Glucose-Ausscheidung zu einem Kalorienverlust und damit zu einer signifikanten Gewichtsreduktion. Übergewicht ist ein wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung des T2DM. Darüber hinaus wird das Risiko für Sekundärkomplikationen durch das Übergewicht und dem hiermit einhergehenden metabolischem Syndrom deutlich erhöht. Eine therapeutische Gewichtsreduktion ist ein wichtiger Bestandteil einer T2DM-Therapie. Zusätzlich zeigt sich unter Canagliflozin eine Blutdrucksenkung.

Canagliflozin ist seit März 2013 in den USA zugelassen und seit 15. März 2014 in Deutschland verfügbar.

Metformin

Metformin ist ein Biguanid, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Die blutzuckersenkende Wirkung beruht wahrscheinlich auf drei Mechanismen:

- Reduktion der Glucoseproduktion durch Hemmung der Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber
- Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur mit der Folge einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung
- Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Wirkung auf die Glykogensynthase.

Metformin stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien oder zu einer Gewichtszunahme. Metformin ist laut der Therapiehinweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) das Mittel der ersten Wahl bei der Therapie des T2DM und wird auch von den Leitlinien als erste Stufe der Pharmakotherapie empfohlen.

Für Metformin liegen Daten aus der United Kingdom Prospective Diabetes-Studie (UKPDS) vor, die bei einer Subgruppe von 342 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern darauf hinweisen, dass diese Substanz prospektiv das kardiovaskuläre Risiko senken kann.

Fixkombination

Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin mit ihren sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen, ergeben sich additive blutzuckersenkende Effekte bei Patienten mit T2DM, ohne das Hypoglykämierisiko über Placeboniveau zu steigern. Beide Wirkprinzipien stimulieren dabei nicht die Insulinsekretion. Zudem kommt es zu einer therapeutischen Gewichtsreduktion und einer Senkung des Blutdrucks. Es ist eine von der Insulinsekretion unabhängige Therapiemöglichkeit des T2DM. Diese Kombination könnte das Potenzial haben, die Lebensdauer der insulinproduzierenden Zellen zu verlängern und damit den Patienten länger frei von externem Insulin zu halten.

Vokanamet[®] wurde am 23. April 2014 von der europäischen Zulassungsbehörde zugelassen und steht ab dem 15. August auch in Deutschland zur Verfügung.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Vokanamet[®] wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert • bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten. 	23.04.2014	A ¹
<p>Vokanamet[®] wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für Daten zu verschiedenen Kombinationstherapien) 	23.04.2014	B+C ¹
<p><u>Canagliflozin/Metformin FDC mit einem Sulfonylharnstoff</u>, wenn Metformin und Sulfonylharnstoff den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.</p>	23.04.2014	B ¹
<p><u>Canagliflozin/Metformin FDC mit Insulin</u>, wenn Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit Insulin den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert.</p>	23.04.2014	C ¹
<p><u>Wortlaut der Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Vokanamet[®] Fachinformation auf den im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird:</u></p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Allgemeines</u></p> <p>Vokanamet[®] wurde nicht an Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus untersucht und wird deshalb zur Anwendung bei</p>		

<p>diesen Patienten nicht empfohlen.</p> <p><u>Laktatazidose</u></p> <p>Die Laktatazidose ist eine seltene aber schwerwiegende (ohne sofortige Behandlung mit hoher Mortalität assoziierte) metabolische Komplikation, die infolge einer Akkumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Therapie mit Metformin wurden primär bei Patienten mit Diabetes mellitus mit signifikanter Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte gesenkt werden, indem auch andere assoziierte Risikofaktoren überwacht werden, z. B. schlecht kontrollierter Diabetes mellitus, Ketose, längere Nahrungskarenz, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörungen und andere Krankheiten, die mit Hypoxie einher gehen.</p> <p><i>Diagnose</i></p> <p>Die Gefahr einer Laktatazidose muss berücksichtigt werden, wenn unspezifische Symptome wie z. B. Muskelkrämpfe zusammen mit Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen und schwerer Asthenie auftreten.</p> <p>Im Anschluss daran können azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen, Hypothermie und Koma auftreten. Diagnostisch relevante Laborbefunde sind: niedriger pH-Wert des Blutes, Laktatspiegel im Plasma > 5 mmol/l und Zunahme der Anionenlücke und Laktat-Pyruvat-Quotient. Bei Verdacht auf metabolische Azidose sollte das Arzneimittel abgesetzt und der Patient umgehend stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9). Die behandelnden Ärzte sollten die Patienten auf die Risiken und Symptome einer Laktatazidose hinweisen.</p> <p><u>Nierenfunktion</u></p> <p>Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und die Akkumulation von Metformin eine Laktatazidose auslösen könnte, sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig im Behandlungsverlauf die eGFR (epidermal growth factor receptor) oder die Kreatininclearance bestimmt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens einmal jährlich bei Patienten mit 		
--	--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>normaler Nierenfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einer eGFR (bzw. Kreatininclearance) im unteren Normbereich sowie bei älteren Patienten. <p>Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen geboten, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, so z. B. bei Einleitung einer Therapie mit Antihypertonika oder Diuretika und zu Beginn einer Behandlung mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR).</p> <p><u>Anwendung eines iodhaltigen Kontrastmittels</u></p> <p>Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu einem Nierenversagen führen. Dieses kann zu einer Akkumulation von Metformin führen, wodurch das Risiko einer Laktatazidose erhöht werden könnte. Vokanamet® muss vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden. Die Behandlung darf erst 48 Stunden danach wieder aufgenommen werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion wurde erneut kontrolliert und der Befund war normal, entsprechend dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p><u>Operationen</u></p> <p>Da Vokanamet® Metformin enthält, muss die Therapie 48 Stunden vor einer elektiven Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Periduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf frühestens 48 Stunden nach der Operation bzw. nach der Wiederaufnahme der oralen Ernährung fortgesetzt werden, vorausgesetzt, eine normale Nierenfunktion wurde nachgewiesen.</p> <p><u>Anwendung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind</u></p> <p>Aufgrund seines Wirkmechanismus induziert Canagliflozin durch erhöhte renale Glucose-Exkretion [UGE (<i>urinary glucose excretion</i>)] eine osmotische Diurese, die das</p>		
--	--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>intravaskuläre Volumen reduzieren und den Blutdruck senken kann (siehe Abschnitt 5.1). In kontrollierten klinischen Studien mit Canagliflozin wurden unter der 300 mg-Dosis vermehrt Nebenwirkungen beobachtet, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie). Sie traten am häufigsten in den ersten drei Monaten auf (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Bei Patienten, bei denen ein durch Canagliflozin induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, Patienten unter Therapie mit Antihypertonika aufgrund von Hypotonie in der Vorgeschichte, Patienten, die Diuretika erhalten oder älteren Patienten (≥ 65 Jahre), ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p>Aufgrund eines Volumenmangels kam es in den ersten 6 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Canagliflozin gewöhnlich zu einer geringfügigen mittleren Abnahme der eGFR. Bei Patienten, die zu größeren als den oben beschriebenen intravaskulären Volumenreduktionen neigten, wurden manchmal größere eGFR-Abnahmen ($> 30\%$) gesehen, die sich nach und nach verbesserten und selten eine Unterbrechung der Behandlung mit Canagliflozin erforderten (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Symptome eines Volumenmangels zu melden. Canagliflozin wird bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten (siehe Abschnitt 4.5) oder bei denen ein Volumenmangel, z. B. durch eine akute (u. a. gastrointestinale) Erkrankung, vorliegt, nicht empfohlen.</p> <p>Bei Patienten, die Vokanamet[®] 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 unter Vokanamet[®] einen Volumenmangel entwickeln, kann bis zur Korrektur dieses Zustands eine zeitweilige</p>		
--	--	--

<p>Unterbrechung der Behandlung mit Vokanamet® in Betracht gezogen werden. Bei einer Unterbrechung sollte eine häufigere Blutzuckerkontrolle in Betracht gezogen werden.</p> <p><u>Hämatokrit-Erhöhung</u></p> <p>Unter der Canagliflozin-Behandlung wurden Hämatokrit-Erhöhungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten.</p> <p><u>Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)</u></p> <p>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 unter Therapie mit Canagliflozin wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen berichtet, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z. B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie oder Hypotonie). Zusätzlich wurde bei diesen Patienten ein größerer Rückgang der eGFR berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p><u>Genitale Pilzinfektionen</u></p> <p>Im Einklang mit dem Mechanismus der Natrium-Glucose-Co-Transporter-2(SGLT₂)-Hemmung mit erhöhter UGE wurden in klinischen Studien mit Canagliflozin bei Frauen vulvovaginale Kandidosen und bei Männern Balanitis oder Balanoposthitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Frauen und Männer mit genitalen Pilzinfektionen in der Anamnese entwickelten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Infektion. Balanitis oder Balanoposthitis traten primär bei nicht beschnittenen Patienten auf. In seltenen Fällen wurde eine Phimose festgestellt und einige Male wurde eine Zirkumzision durchgeführt. Die Mehrzahl der genitalen Pilzinfektionen wurde mit topischen Antimykotika behandelt, die unter Fortsetzung der Behandlung mit Vokaname®t entweder von einem Arzt verschrieben oder im Rahmen einer Selbstbehandlung angewendet wurden.</p>		
---	--	--

<p><u>Herzinsuffizienz</u></p> <p>Die Erfahrungen zu Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach NYHA III (gemäß Klassifikation der <i>New York Heart Association</i>) sind begrenzt. Zu NYHA-Klasse IV liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin vor.</p> <p><u>Urin-Laboruntersuchungen</u></p> <p>Aufgrund des Wirkmechanismus von Canagliflozin fällt bei Patienten, die Vokanamet® einnehmen, der Test auf Glucose im Urin positiv aus.</p> <p>4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Vokanamet® liegen nicht vor; jedoch wurden Studien mit den jeweiligen Einzelwirkstoffen (Canagliflozin und Metformin) durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin (300 mg einmal täglich) und Metformin (2.000 mg einmal täglich) hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Canagliflozin oder Metformin.</p> <p>CANAGLIFLOZIN</p> <p><u>Pharmakodynamische Wechselwirkungen</u></p> <p><u>Diuretika</u></p> <p>Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf die Wirkung von Diuretika haben und das Risiko für Dehydratation und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Die Anwendung von Canagliflozin bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, wird nicht empfohlen.</p> <p><u>Insulin und Insulinsekretagoga</u></p> <p>Insulin und Insulinsekretagoga, wie Sulfonylharnstoffe, können Hypoglykämien verursachen. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagogons erforderlich sein, um das Hypoglykämie-Risiko bei kombinierter Anwendung mit</p>		
---	--	--

<p>Vokanamet® zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p><u>Pharmakokinetische Wechselwirkungen</u></p> <p><u>Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Canagliflozin</u></p> <p>Die Metabolisierung von Canagliflozin erfolgt hauptsächlich durch eine über die UDP-Glukuronosyltransferasen 1A9 (UGT1A9) und 2B4 (UGT2B4) vermittelte Glukuronid-Konjugation. Canagliflozin wird durch P-Glykoprotein (P-gp) und das Brustkrebs-Resistenz-Protein (<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>, BCRP) transportiert.</p> <p>Enzyminduktoren (wie Johanniskraut [<i>Hypericum perforatum</i>], Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin, Ritonavir, Efavirenz) können zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Canagliflozin führen. Nach gleichzeitiger Anwendung von Canagliflozin und Rifampicin (einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Arzneimittel-metabolisierender Enzyme) wurden Abnahmen der systemischen Bioverfügbarkeit (Area under the curve, AUC) und der Spitzenkonzentration (C_{max}) von Canagliflozin um 51% bzw. 28% beobachtet. Diese Abnahmen der Bioverfügbarkeit von Canagliflozin können die Wirksamkeit vermindern.</p> <p>Wenn ein kombinierter Induktor dieser UGT-Enzyme und Transportproteine gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, ist eine Überwachung der glykämischen Kontrolle angebracht, um das Ansprechen auf Canagliflozin bewerten zu können. Wenn ein Induktor dieser UGT-Enzyme gleichzeitig mit Canagliflozin angewendet werden muss, kann bei Patienten, die gegenwärtig Canagliflozin 50 mg zweimal täglich vertragen und eine zusätzliche glykämische Kontrolle benötigen, eine Erhöhung der Vokanamet®-Dosis auf 150 mg Canagliflozin zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>Cholestyramin kann möglicherweise die Resorption von Canagliflozin reduzieren. Die Einnahme von Canagliflozin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 4-6 Stunden nach Einnahme des Gallensäurenbinders erfolgen, um eine</p>		
--	--	--

<p>mögliche Interferenz bei der Resorption zu minimieren.</p> <p>Wechselwirkungsstudien lassen vermuten, dass die Pharmakokinetik von Canagliflozin durch Metformin, Hydrochlorothiazid, orale Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Ciclosporin und/oder Probenecid nicht verändert wird.</p> <p><u>Auswirkungen von Canagliflozin auf andere Arzneimittel</u></p> <p><i>Digoxin</i></p> <p>Die Kombination von Canagliflozin 300 mg einmal täglich für 7 Tage mit einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin gefolgt von 0,25 mg täglich für 6 Tage führte zu einem 20%igen Anstieg der AUC und einem 36%igen Anstieg der C_{max} von Digoxin, wahrscheinlich durch Hemmung von P-gp. Es wurde festgestellt, dass Canagliflozin P-gp <i>in vitro</i> hemmt. Patienten, die Digoxin oder andere Herzglykoside (z. B. Digitoxin) einnehmen, sollten angemessen überwacht werden.</p> <p><i>Dabigatran</i></p> <p>Die Auswirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Canagliflozin (einem schwachen P-gp-Inhibitor) auf Dabigatranetexilat (ein P-gp-Substrat) wurde nicht untersucht. Da die Konzentration von Dabigatran durch Canagliflozin erhöht sein kann, sollte eine Überwachung erfolgen (auf Anzeichen für Blutungen oder Anämie), wenn Dabigatran mit Canagliflozin kombiniert wird.</p> <p><i>Simvastatin</i></p> <p>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 Erhöhung dieser Parameter von Simvastatin und Simvastatinsäure werden nicht als klinisch relevant erachtet.</p> <p>Eine Hemmung des BCRP durch Canagliflozin im intestinalen Bereich kann nicht ausgeschlossen werden. Bei</p>		
--	--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Arzneimitteln, die durch BCRP transportiert werden, wie z. B. bestimmte Statine wie Rosuvastatin und einige Arzneimittel gegen Krebs, kann es deshalb zu erhöhten Expositionen kommen.</p> <p>In Wechselwirkungsstudien hatte Canagliflozin im <i>Steady-state</i> keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel), Glibenclamid, Paracetamol, Hydrochlorothiazid oder Warfarin.</p> <p><u>Wirkstoff/Auswirkung auf Laboruntersuchung</u></p> <p><u>1,5-AG Assay</u></p> <p>Ein Anstieg der renalen Glucose-Ausscheidung durch Canagliflozin kann fälschlicherweise den 1,5-Anhydroglucitol Spiegel (1,5-AG) verringern und macht die Messung von 1,5-AG bei der Bewertung der glykämischen Kontrolle unzuverlässig. Daher sollte man die 1,5-AG Assays nicht für die Bewertung der glykämischen Kontrolle bei Patienten heranziehen, die mit Vokanamet® behandelt werden. Für weitere Informationen ist es ratsam, den zuständigen Hersteller des 1,5-AG Assay zu kontaktieren.</p> <p>METFORMIN</p> <p><u>Nicht empfohlene Kombinationen</u></p> <p><u>Alkohol</u></p> <p>Da Vokanamet® den Wirkstoff Metformin enthält, besteht im Falle einer akuten Alkoholintoxikation ein erhöhtes Laktatazidose-Risiko (dies gilt besonders bei Nahrungskarenz, Mangelernährung und Leberfunktionsstörungen) (siehe Abschnitt 4.4). Auf Alkoholkonsum und die Anwendung alkoholhaltiger Arzneimittel sollte verzichtet werden.</p> <p><u>Iodhaltige Kontrastmittel</u></p> <p>Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu Nierenversagen mit nachfolgender Akkumulation von</p>		
---	--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Metformin und Gefahr einer Laktatazidose führen. Vokanamet® muss daher vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden und darf frühestens 48 Stunden danach wieder angewendet werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion wurde erneut kontrolliert und der Befund war normal/entspricht dem Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Kationische Arzneimittel</u></p> <p>Kationische Arzneimittel, die mittels Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin interagieren, indem sie um die gemeinsamen tubulären Transportsysteme in den Nieren konkurrieren. In einer Studie mit sieben gesunden Probanden erhöhte Cimetidin in einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich die AUC von Metformin um 50% und die C_{max} um 81%. Daher sollten engmaschige Blutzuckerkontrollen, Dosisanpassungen im Rahmen der empfohlenen Dosierungsbereiche und Veränderungen der antidiabetischen Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn gleichzeitig kationische Arzneimittel gegeben werden, die durch Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p><u>Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind</u></p> <p>Glukokortikoide (bei Anwendung mittels systemischer und lokaler Applikation), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische blutzuckersteigernde Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert und die Häufigkeit der Blutzuckerkontrollen erhöht werden, insbesondere zu Beginn einer Behandlung mit derartigen Arzneimitteln. Bei Bedarf sollte die Dosis blutzuckersenkender Arzneimittel während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie beim Absetzen dieser Therapie angepasst werden.</p> <p>Aufgrund ihrer Fähigkeit, die Nierenfunktion zu reduzieren, können Diuretika (insbesondere Schleifendiuretika) das Risiko einer Metformin-assoziierten Laktatazidose steigern.</p>		
--	--	--

<p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombination mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD16</p> <p><u>Wirkmechanismus</u></p> <p>Vokanamet® ist eine Kombination aus zwei oral einzunehmenden blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit unterschiedlichen, sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Canagliflozin, ein Inhibitor des SGLT2-Transporters, und Metforminhydrochlorid, ein Mitglied der Klasse der Biguanide.</p> <p>CANAGLIFLOZIN</p> <p>Für die Rückresorption des Großteils der gefilterten Glucose aus dem Lumen der Nierentubuli ist der SGLT2-Transporter verantwortlich, der in den proximalen Tubuli exprimiert wird. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus in den Nieren vermehrt Glucose rückresorbiert wird, was zu den anhaltend erhöhten Blutzuckerkonzentrationen beitragen kann. Canagliflozin ist ein oral wirksamer SGLT2-Inhibitor. Durch die Hemmung von SGLT2 reduziert Canagliflozin die Rückresorption der gefilterten Glucose und senkt die Nierenschwelle für Glucose (RT_G). Durch diesen Insulin-unabhängigen Mechanismus wird die UGE erhöht und werden die erhöhten Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gesenkt. Die infolge der SGLT2-Hemmung erhöhte UGE drückt sich auch in einer osmotischen Diurese aus, wobei die diuretische Wirkung zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks führt. Die Erhöhung der UGE resultiert in einem Kalorienverlust und führt demzufolge, wie in Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gezeigt wurde, zu einer Reduktion des Körpergewichts.</p> <p>Die UGE-erhöhende und direkte blutzuckersenkende Wirkung von Canagliflozin ist Insulin-unabhängig. In klinischen Studien mit Canagliflozin wurde eine Verbesserung des <i>homeostasis model assessment</i> der</p>		
---	--	--

<p>Betazellfunktion (HOMA <i>beta-cell</i>) sowie eine verbesserte Antwort der Insulinsekretion der Betazellen auf eine Mischkost-Belastung beobachtet.</p> <p>In Phase-3-Studien erbrachte die Gabe von Canagliflozin 300 mg einmal täglich vor einer Mahlzeit eine stärkere Reduktion der postprandialen Glucoseexkursion, als bei der Dosis von 100 mg einmal täglich beobachtet wurde. Diese Wirkung der Canagliflozin-Dosis von 300 mg kann teilweise auf die lokale Hemmung des intestinalen SGLT1 (ein wichtiger intestinaler Glucose-Transporter) zurückgeführt werden, die mit den vorübergehend hohen Canagliflozin-Konzentrationen im intestinalen Lumen vor der Resorption des Arzneimittels zusammenhängt (Canagliflozin ist ein niedrig-potenter Inhibitor des SGLT1-Transporters). Die Studien zeigten keine Glucose-Malresorption unter Canagliflozin.</p> <p>METFORMIN</p> <p>Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischen Wirkungen, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien.</p> <p>Metformin kann über drei Mechanismen wirken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung von Glukoneogenese und Glykogenolyse • Erhöhung der Insulinsensitivität in der Muskulatur mit der Folge einer Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung • Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption. <p>Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Wirkung auf die Glykogensynthase. Metformin steigert die Transportkapazität der membranständigen Glucosetransporter GLUT-1 und GLUT-4.</p> <p>Beim Menschen wirkt sich Metformin, unabhängig von seinem antiglykämischen Effekt, günstig auf den</p>		
--	--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fettstoffwechsel aus. Dies wurde bei therapeutischen Dosen in kontrollierten klinischen Studien mittlerer oder langer Dauer gezeigt: Metformin senkt die Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyzeridspiegel.

Pharmakodynamische Wirkungen von Canagliflozin

Nach oralen Einzel- und Mehrfach-Gaben von Canagliflozin an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden dosisabhängige Senkungen der RT_G und Erhöhungen der UGE beobachtet. Ausgehend von einem Anfangswert der RT_G von ca. 13 mmol/l wurde unter der Tagesdosis von 300 mg bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Phase-1-Studien eine maximale Suppression der 24-stündigen mittleren RT_G auf ca. 4 mmol/l bis 5 mmol/l gesehen. Dies lässt ein geringes Risiko für behandlungsinduzierte Hypoglykämien vermuten. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die einmal täglich mit 100 mg oder 300 mg Canagliflozin behandelt wurden, führten die Senkungen der RT_G in allen Phase-1-Studien zu einer erhöhten UGE im Bereich von 77 g/Tag bis 119 g/Tag. Die festgestellte UGE bedeutet einen Kalorienverlust von 308 kcal/Tag bis 476 kcal/Tag. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus hielten die Senkungen der RT_G und die Erhöhungen der UGE während einer Behandlungsdauer von 26 Wochen an. Es wurden mäßige Erhöhungen des täglichen Urinvolumens (im Allgemeinen < 400 ml bis 500 ml) beobachtet, die sich über mehrere Behandlungstage abmilderten. Die Harnsäureausscheidung mit dem Urin wurde durch Canagliflozin vorübergehend erhöht (Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert 19% an Tag 1, danach auf 6% an Tag 2 und 1% an Tag 13 zurückgehend). Dies war von einer anhaltenden Reduktion der Serum-Harnsäurekonzentration um ca. 20% begleitet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die gleichzeitige Anwendung von Canagliflozin und Metformin wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, deren Blutzuckerspiegel durch Metformin allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika nicht ausreichend kontrolliert werden konnte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Es wurden keine klinischen Studien zur Wirksamkeit von Vokanamet® durchgeführt; jedoch wurde bei gesunden Probanden die Bioäquivalenz von Vokanamet® im Vergleich zu Canagliflozin + Metformin bei gleichzeitiger Anwendung als separate Tabletten nachgewiesen.</p> <p>CANAGLIFLOZIN</p> <p>Insgesamt nahmen 10.285 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus an neun doppelblinden, kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit teil, die durchgeführt wurden, um die Wirkungen von Canagliflozin auf die glykämische Kontrolle zu beurteilen. Darunter waren 5.151 Patienten, die mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Von den Patienten, die Canagliflozin erhielten, waren 72% Weiße, 16% Menschen asiatischer Herkunft, 4% Schwarze und 8% Angehörige anderer ethnischer Gruppen. 16% der Patienten waren Hispanier. Ca. 58% der Patienten waren männlich. Die Patienten hatten insgesamt ein Durchschnittsalter von 59,6 Jahren (Bereich: 21 Jahre bis 96 Jahre), wobei 3.082 Patienten ≥ 65 Jahre und 510 Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. 58% der Patienten hatten einen <i>Body Mass Index</i> (BMI) von ≥ 30 kg/m².</p> <p><u>Plazebokontrollierte Studien</u></p> <p>Canagliflozin wurde als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin, einer Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff, einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, einer Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon sowie in Kombination mit Insulin und als Monotherapie untersucht (Tabelle 3). Verglichen mit Plazebo erzielte Canagliflozin im Allgemeinen klinisch und statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) hinsichtlich der glykämischen Kontrolle einschließlich glycosiliertes Hämoglobin (HbA_{1c}), des prozentualer Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c} $< 7\%$ erreichten, der Veränderung versus Ausgangswert der Nüchtern-Plasma-Glucose (FPG) sowie des postprandialen Blutzuckerwertes (PPG) nach 2 Stunden. Zusätzlich wurden im Vergleich zu Plazebo Reduktionen des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks beobachtet.</p>		
---	--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse placebokontrollierter klinischer Studien*			
Zweifachtherapie mit Metformin (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin		Placebo + Metformin (n=183)
	100 mg (n=368)	300 mg (n=367)	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	7,94	7,95	7,96
Veränderung versus Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,79	-0,94	-0,17
Differenz versus Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,62* (-0,76; -0,48)	-0,77* (-0,91; -0,64)	N/Z
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	45,5*	57,8*	29,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	88,7	85,4	86,7
Veränderung versus Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-3,7	-4,2	-1,2
Differenz versus Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2,5* (-3,1; -1,9)	-2,9* (-3,5; -2,3)	N/Z
Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (26 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin und Sulfonylharnstoff		Placebo + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=156)
	100 mg (n=157)	300 mg (n=156)	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,13	8,13	8,12
Veränderung versus Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,85	-1,06	-0,13
Differenz versus Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,71* (-0,90; -0,52)	-0,92* (-1,11; -0,73)	N/Z
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	43,2*	56,6*	18,0
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	93,5	93,5	90,8
Veränderung versus Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,1	-2,6	-0,7
Differenz versus Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-1,4* (-2,1; -0,7)	-2,0* (-2,7; -1,3)	N/Z
Kombinationstherapie mit Insulin* (18 Wochen)			
	Canagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin (n=565)
	100 mg (n=566)	300 mg (n=567)	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,33	8,27	8,20
Veränderung versus Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,63	-0,72	0,01
Differenz versus Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,65* (-0,73; -0,56)	-0,73* (-0,82; -0,65)	N/Z
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	19,8*	24,7*	7,7
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	96,9	96,7	97,7
Veränderung versus Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,8	-2,3	0,1
Differenz versus Placebo (adjustierter Mittelwert) (97,5%-KI)	-1,9* (-2,2; -1,5)	-2,4* (-2,8; -2,0)	N/Z

* Intent-to-treat-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte vor Anwendung einer antihyperglykämischen Rescue-Therapie.

* p<0,001 versus Placebo.

* Nicht zureichend.

* Canagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne weitere blutzuckersenkende Arzneimittel).

Zusätzlich zu den oben vorgestellten Studien waren die Ergebnisse zur glykämischen Wirksamkeit, die in einer 18-wöchigen Substudie zur Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff und in einer 26-wöchigen Studie zur Dreifachtherapie mit Metformin und Pioglitazon beobachtet wurden, im Allgemeinen mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Eine einschlägige Studie zeigte, dass die Anwendung von Canagliflozin 50 mg und 150 mg zweimal täglich in Kombination mit Metformin zu klinisch und statistisch signifikanten Ergebnissen hinsichtlich der glykämischen Kontrolle, einschließlich HbA_{1c}, des prozentualen Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c} < 7% erreichten, der Veränderung versus Ausgangswert der FPG und der Reduktionen des Körpergewichtes im Vergleich zu Placebo führte, wie in Tabelle 4 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse placebokontrollierter klinischer Studien von Canagliflozin bei zweimal täglicher Einnahme*

	Canagliflozin		Placebo (n=93)
	50 mg zweimal tgl. (n=93)	150 mg zweimal tgl. (n=93)	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline)	7.63	7.53	7.66
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0.45	-0.61	-0.01
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0.44 ^b (-0.637; -0.251)	-0.60 ^b (-0.792; -0.407)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	47.8 ^d	57.1 ^b	31.5
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert (Baseline) in kg	90.59	90.44	90.37
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2.8	-3.2	-0.6
Differenz <i>versus</i> Placebo (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2.2 ^b (-3.1; -1.3)	-2.6 ^b (-3.5; -1.7)	N/Z ^c

* *Intensiv-to-treat*-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte

^b p < 0,001 verglichen mit Placebo.

^c Nicht zutreffend.

^d p < 0,013 verglichen mit Placebo.

Aktiv kontrollierte Studien

Canagliflozin wurde mit Glimepirid als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin sowie mit Sitagliptin als Bestandteil einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen (Tabelle 5). Als Bestandteil einer Zweifachtherapie mit Metformin reduzierte Canagliflozin in der Dosierung von 100 mg einmal täglich den HbA_{1c}-Wert in ähnlichem Ausmaß *versus* Baseline wie Glimepirid und in der Dosierung von 300 mg einmal täglich stärker als Glimeperid (p < 0,05); damit erwies es sich als nicht unterlegen. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer hypoglykämischen Episode/einem Hypoglykämie-bedingten Ereignis während der 52-wöchigen Behandlung war in den Gruppen unter Canagliflozin 100 mg und Canagliflozin 300 mg geringer (5,6% bzw. 4,9%) als in der Gruppe, die mit Glimepirid behandelt wurde (34,2%). In einer Studie, in der Canagliflozin 300 mg einmal täglich und Sitagliptin 100 mg bei Anwendung im Rahmen einer Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen wurden, erwies sich Canagliflozin hinsichtlich der Reduktion des HbA_{1c} als nicht unterlegen (p < 0,05) und als überlegen (p < 0,05) im Vergleich zu Sitagliptin. Die Inzidenz hypoglykämischer Episoden/Hypoglykämie-bedingter Ereignisse betrug 40,7% unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich und 43,2% unter Sitagliptin 100 mg. Sowohl im Vergleich zu Glimepirid als auch zu Sitagliptin wurden zudem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikante Verbesserungen des Körpergewichts und Reduktionen des systolischen Blutdrucks beobachtet.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse aktiv kontrollierter klinischer Studien*

Als Dualtherapie mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid (52 Wochen)			
	Canagliflozin + Metformin		Glimepirid (titriert) + Metformin (n=482)
	100 mg (n=483)	300 mg (n=485)	
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	7,78	7,79	7,83
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-0,82	-0,93	-0,81
Differenz <i>versus</i> Glimepirid (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	53,6	60,1	55,8
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	86,8	86,6	86,6
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-4,2	-4,7	1,0
Differenz <i>versus</i> Glimepirid (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/Z ^c
Als Tripletherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (52 Wochen)			
	Canagliflozin 300 mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=377)		Sitagliptin 100mg + Metformin und Sulfonylharnstoff (n=378)
HbA_{1c} (%)			
Mittlerer Ausgangswert	8,12		8,13
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-1,03		-0,66
Differenz zu Sitagliptin (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/Z ^c
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichten	47,6		35,3
Körpergewicht			
Mittlerer Ausgangswert in kg	87,6		89,6
Veränderung <i>versus</i> Ausgangswert (adjustierter Mittelwert)	-2,5		0,3
Differenz <i>versus</i> Sitagliptin (adjustierter Mittelwert) (95%-KI)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/Z ^c

* *Intent-to-treat*-Kollektiv bei Verwendung der letzten in der Studie ermittelten Werte vor Anwendung einer glykämischen Rescue-Therapie.

^b p < 0,05.

^c Nicht zutreffend.

^d p < 0,001.

Besondere Patientengruppen

In zwei Studien mit besonderen Patientengruppen (ältere Patienten und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit hohem Risiko dafür) wurde Canagliflozin zusätzlich zu einer bestehenden stabilen Diabetes-Behandlung (Diät, Mono- oder Kombinationstherapie) angewendet.

Ältere Patienten

Insgesamt nahmen 714 Patienten im Alter von ≥ 55 Jahren bis ≤ 80 Jahren (227 Patienten im Alter von 65 bis < 75 Jahren und 46 Patienten im Alter von 75 bis ≤ 80 Jahren) mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter ihrer vorherigen Diabetes mellitus-Behandlung

<p>(blutzuckersenkende Arzneimittel und/oder Diät und Bewegung) an einer 26-wöchigen, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie teil. Im Vergleich zu Plazebo wurden unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich statistisch signifikante ($p < 0,001$) Veränderungen um -0,57% bzw. -0,70% gegenüber dem Ausgangs-HbA_{1c} beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p><u>Nüchtern-Plasma-Glucose</u></p> <p>In vier plazebokontrollierten Studien resultierte die Behandlung mit Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika in einer mittleren Veränderung der FPG gegenüber dem Ausgangswert um -1,2 mmol/l bis -1,9 mmol/l unter Canagliflozin 100 mg einmal täglich bzw. -1,9 mmol/l bis -2,4 mmol/l unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zu Plazebo. Diese Reduktionen wurden über die Behandlungsperiode hinweg aufrecht erhalten. Sie erreichten nach dem ersten Behandlungstag nahezu das Maximum.</p> <p><u>Postprandialer Blutzuckerspiegel</u></p> <p>Bei einer Mischkost-Belastung senkte Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika den PPG gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Plazebo um -1,5 mmol/l bis -2,7 mmol/l bei einer Dosierung von 100 mg einmal täglich bzw. um -2,1 mmol/l bis -3,5 mmol/l bei einer Dosierung von 300 mg einmal täglich. Diese Wirkung beruhte auf einer Reduktion der Glucosekonzentrationen vor den Mahlzeiten und einer Verminderung der postprandialen Glucoseexkursionen.</p> <p><u>Körpergewicht</u></p> <p>Die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich als Bestandteil einer Dual- oder Tripletherapie mit Metformin führte zu einer statistisch signifikanten prozentualen Verbesserung des Körpergewichts in Woche 26 im Vergleich zu Plazebo. In zwei 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studien, in denen Canagliflozin mit Glimepirid bzw. Sitagliptin verglichen</p>		
---	--	--

<p>wurde, konnte durch Canagliflozin in Kombination mit Metformin eine anhaltende und statistisch signifikante prozentuale Gewichtsabnahme von durchschnittlich -4,2% in der Gruppe unter Canagliflozin 100 mg bzw. -4,7% in der Gruppe unter Canagliflozin 300 mg einmal täglich im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Glimepirid und Metformin (1,0%) erzielt werden. Bei Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff führte Canagliflozin 300 mg einmal täglich zu einer Gewichtsabnahme von -2,5%, verglichen mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (0,3%).</p> <p>Bei einem Teil der Patienten (n=208), die an der aktiv kontrollierten Studie zur Zweifachtherapie mit Metformin teilnahmen, wurde mittels dualer Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und abdominaler Computertomographie (CT) die Körperzusammensetzung untersucht; die Studie zeigte, dass rund zwei Drittel der Gewichtsabnahme unter Canagliflozin auf einen Verlust an Fettmasse zurückzuführen war, von dem das viszerale und das subkutane Fett in ähnlichem Umfang betroffen waren. An einer Substudie zur Körperzusammensetzung mittels DXA nahmen 211 Patienten aus der klinischen Studie mit älteren Patienten teil. Diese zeigte, dass im Vergleich zu Placebo nahezu zwei Drittel der Gewichtsabnahme unter Canagliflozin auf einen Verlust der Fettmasse zurückzuführen war. Es wurden keine bedeutsamen Veränderungen der Knochendichte in trabekulären und kortikalen Regionen festgestellt.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Sicherheit</u></p> <p>In eine vorläufige, vorab spezifizierte Metaanalyse bzgl. der in den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 aufgetretenen adjudizierten bedeutenden kardiovaskulären Ereignisse wurden 9.632 Typ-2-Diabetiker eingeschlossen, darunter auch die 4.327 Teilnehmer (44,9%) einer noch laufenden kardiovaskulären Studie mit kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem Risiko für eine solche. Die <i>Hazard-Ratio</i> für den Vergleich zwischen den Canagliflozin-Gruppen (beide Dosen gepoolt) und den kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichsgruppen betrug für den zusammengesetzten primären Endpunkt</p>		
--	--	--

(Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse kardiovaskulär bedingter Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris, die eine Hospitalisierung erforderlich machte) 0,91 (95% KI: 0,68; 1,22). Somit lag keine Evidenz für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Canagliflozin in Relation zu den Komparatoren vor. Die *Hazard-Ratios* für die Canagliflozin-Dosen von 100 mg und 300 mg einmal täglich waren ähnlich.

Blutdruck

Einer Analyse von vier 26-wöchigen, plazebokontrollierten Studien (n=2.313) zufolge führte die Behandlung mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich -3,9 mmHg bzw. -5,3 mmHg, verglichen mit Plazebo (-0,1 mmHg), und zu einer geringeren Senkung des diastolischen Blutdrucks um durchschnittlich -2,1 mmHg bzw. -2,5 mmHg, verglichen mit Plazebo (-0,3 mmHg). Es gab keine wahrnehmbare Änderung der Herzfrequenz.

Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12%

In einer Substudie, in der Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c} von > 10% bis ≤ 12% Canagliflozin als Monotherapie erhielten, ging der HbA_{1c}-Wert (nicht Plazebo-adjustiert) unter Canagliflozin 100 mg und 300 mg einmal täglich um -2,13% bzw. -2,56% gegenüber dem Ausgangswert zurück.

METFORMIN

In der prospektiven randomisierten (UKPDS-) Studie wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetes mellitus nachgewiesen. Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die mit Metformin behandelt wurden, nachdem sich ihr Blutzucker durch Diät allein nicht ausreichend kontrollieren ließ, ergab Folgendes:

- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetische Komplikationen in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre),

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>verglichen mit Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,0023$) und mit den gepoolten Gruppen unter einer Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff bzw. Insulin (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,0034$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine signifikante Senkung des absoluten Diabetesbedingten Sterblichkeitsrisikos: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, nur Diät 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, $p=0,017$. • eine signifikante Senkung des absoluten Gesamtsterblichkeitsrisikos: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, verglichen mit Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,011$) und mit den gepoolten Gruppen unter einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Insulin 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,021$). • eine signifikante Senkung des absoluten Herzinfarkttrisikos: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ($p=0,01$). <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vokanamet® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>		
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>¹ Im Dossier betrachtete Therapiesituationen, für die vom G-BA im Beratungsgespräch zu Invokana® eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde (finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-Nutzen V, Beratungsanforderung 2011-B-041: Canagliflozin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2)</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A (Orale Zweifachtherapie)*	Canagliflozin/Metformin FDC (A.1) Canagliflozin/Metformin FDC anstelle der freien Kombination Canagliflozin und Metformin (A.2)	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <p style="text-align: center;"><u>Zusätzliche alternative Vergleichstherapie:</u>^b</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin+DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin)^b
B (Orale/GLP1- Dreifachtherapie)**	Canagliflozin/Metformin FDC + Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	Metformin+Humaninsulin
	Canagliflozin/Metformin FDC mit DPP-4-Inhibitoren ^c , Gliniden ^c , Alpha-Glucosidase-Inhibitoren ^c , Pioglitazonen ^d oder GLP-1-Analoga ^c	Entfällt ^{c, d}
C (Kombinationstherapie mit Insulin)	Canagliflozin/Metformin FDC + Insulin	Metformin+Humaninsulin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
b: Zusätzliche alternative Vergleichstherapie Metformin+DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin), für diejenigen Patienten, für welche die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage kommt
c: Daten liegen im klinischen Studienprogramm nicht vor
d: Glitazone nicht verordnungsfähig (s. Erläuterung unten)
*: Es handelt sich um zwei verschiedene Wirkstoffe
**: Es handelt sich um drei verschiedene Wirkstoffe
DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; FDC: Fixed Dose Combination; GLP-1: Glucagon-like-peptide-1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Im vorliegenden Nutzendossier wurden die Anwendungsgebiete basierend auf der Vokanamet[®] Fachinformation und auf Basis der Ergebnisse des Beratungsgespräches für Canagliflozin als Monosubstanz beim G-BA wie folgt aufgeteilt:

Anwendungsgebiet (AWG) A: Orale Zweifachtherapie mit Canagliflozin/Metformin FDC, bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusätzlich zu Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (A.1) oder bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten zusätzlich zu Diät und Bewegung erhalten (A.2).

AWG B: Orale Dreifachtherapie mit Canagliflozin/Metformin FDC mit einem SU, bei Patienten, bei denen der Blutzucker durch Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit einem SU zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

AWG C: Canagliflozin/Metformin FDC als Kombinationstherapie mit Insulin, bei Patienten, bei denen der Blutzucker durch Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Canagliflozin/Metformin FDC als Kombinationstherapie mit Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, Glucagon-like-peptide (GLP)-1-Analoga, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren oder Gliniden entfällt, da für diese Kombinationen keine Daten im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Auf die Einreichung von Modulen zu diesen Kombinationen wird daher verzichtet.

Canagliflozin/Metformin FDC in Kombination mit einem Pioglitazon (entfällt): Glitazone sind durch Beschluss des G-BA nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ordnungsfähig, eine Kombinationstherapie mit Glitazonen ist daher nicht Gegenstand dieses Dossiers.

Janssen-Cilag folgt in allen AWGs den vom G-BA vorgeschlagenen zVTs (zweckmäßige Vergleichstherapie).

Im AWG A „orale Zweifachtherapie“ ist die zVT Metformin+SU (Glibenclamid oder Glimepirid).

Ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 15. Feb. 2012 unter der Beratungsanforderung/Vorgangsnummer 2011-B-041 für Canagliflozin als Monosubstanz stattgefunden. Darin wurde als zVT zum AWG B „Kombinationstherapie Metformin+Canagliflozin bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren“ Metformin+SU (Glibenclamid oder Glimepirid) benannt.

Für Canagliflozin/Metformin FDC fand kein weiteres Beratungsgespräch statt. Den Vorgaben des G-BA aus der Beratung von Canagliflozin als Monosubstanz wird analog für Canagliflozin/Metformin FDC gefolgt. Der G-BA sieht Glibenclamid und Glimperid als gleichwertig. Da für die zu beurteilende Kombination aus Canagliflozin+Metformin im AWG A die Vergleichsstudie mit Glimperid durchgeführt wurde, wird als zVT in diesem Dossier Glimperid verwendet.

Da bei einem Teil der Zielpopulation im AWG A nicht mit der zVT SU behandelt werden kann, wird in diesem AWG als zusätzliche alternative Vergleichstherapie die Behandlung mit Metformin+Sitagliptin dargestellt.

Die Tatsache, dass Sitagliptin+Metformin einen Zusatznutzen (insbesondere aufgrund des geringen Hypoglykämierisikos) vom G-BA zugesprochen bekommen hat, macht die generelle Bedeutung dieses Wirkstoffes in diesem Anwendungsgebiet deutlich und unterstreicht die Notwendigkeit eines Vergleichs.

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

Die SGLT-2-Inhibitoren sind in der Therapiekaskade auf gleicher Stufe mit den DPP-4-Inhibitoren. Beide Wirkprinzipien sind aufgrund ihres vergleichbar geringen Hypoglykämierisikos in Kombination mit Metformin bei Patienten mit erhöhter Gefährdung für Hypoglykämien einsetzbar, wobei Canagliflozin 300 mg in Kombination mit Metformin bezüglich der Senkung des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) gegenüber Sitagliptin plus Metformin statistisch signifikant überlegen war. Aus diesem Grund wurde für diese Hypoglykämie-sensitiven Patienten, bei denen eine Insulintherapie aufgrund der noch intakten Betazell-Funktion zu früh wäre oder aus anderen Gründen nicht in Frage kommt, im AWG A als zusätzliche alternative Vergleichstherapie (aVT) Sitagliptin als Vertreter der DPP-4-Inhibitoren gewählt. Sitagliptin dient in Kombination mit Metformin in diesem Dossier als aVT bei Patienten mit erhöhter Hypoglykämie-Gefahr, bei denen SU ungeeignet ist bzw. für die Insulin noch nicht in Frage kommt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

1.5.1 AWG A: Orale Zweifachtherapie: Canagliflozin/Metformin FDC

1.5.1.1 Vergleich Canagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin

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

Bei der Studie DIA3009 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den drei Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Glimepirid, jeweils in Kombination mit Metformin. Es wurden erwachsene Frauen und Männer (18-80 Jahre) mit T2DM eingeschlossen, deren Blutzucker unter Behandlung mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert war. Die Dauer der Behandlungsphase und der Verlängerungsphase betragen je 52 Wochen (Gesamtdauer 104 Wochen).

Analysemethoden DIA3009

Basierend auf den Erkenntnissen aus bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation T2DM stellt Janssen-Cilag die Daten der Studie DIA3009 entsprechend den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung dar. Um diesen Vorgaben gerecht zu werden, wurde die Zulassungspopulation (= Zielpopulation) aus der Studienpopulation extrahiert und analysiert. Um valide Aussagen über den Zusatznutzen nach § 35a SGB V (Sozialgesetzbuch) von Canagliflozin/Metformin FDC aus der DIA3009-Studie abzuleiten, wurde folgendermaßen vorgegangen

1. Identifizierung der **Zielpopulation** im Anwendungsgebiet für die Studie DIA3009 anhand klinischer und therapeutischer Kriterien zu Baseline gemäß der Zulassungen für Canagliflozin und Metformin in Deutschland
2. Erörterung der durch die Dosierung der FDC vorgegebenen **Metformin-Untergrenze** zu Studienbeginn in der Studienpopulation der Studie DIA3009

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

3. Zensurierung der in Deutschland nicht zugelassenen **8 mg Glimpirid Dosierung** der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Zielpopulation der Studie DIA3009 nach drei unterschiedlichen Kriterien (primäre Analyse sowie zwei unterstützende Analysen)
4. Adressierung der Auswirkungen **potenziell unterschiedlicher Therapiestrategien** und des **Glimpirid-Titrationsschemas** in der Studie DIA3009
5. **Dosierung und Anwendung** des zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin/Metformin FDC (Vergleich Studie und Fachinformation)

Zu 1. Identifizierung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Studie DIA3009 anhand klinischer und therapeutischer Kriterien zu Baseline gemäß der Zulassungen für Canagliflozin/Metformin FDC in Deutschland

Gemäß der Zulassung von Canagliflozin/Metformin FDC in Deutschland gehören Patienten nicht zur Zielpopulation, wenn sie:

- Schleifendiuretika erhielten,
- zur Baseline-Visite eine $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer $CrCl$ (Kreatininclearance) $< 60 \text{ ml/min}$ hatten

Patienten der Zielpopulation erhielten zu Studienbeginn eine maximale Metformin Dosis von 3000 mg sowie kein Metformin XR.

Durch diese Kriterien reduziert sich die Patientenzahl für den Studienarm Metformin+Canagliflozin 100 mg von 483 auf 284 Patienten (58,8%), für den Studienarm Metformin+Canagliflozin 300 mg von 485 auf 277 Patienten (57,1%) und für den Studienarm Metformin+Glimpirid von 482 auf 286 Patienten (59,3%). Der überwiegende Teil dieser Patienten wurde aufgrund der Gabe von Metformin XR (ca. 37% je Behandlungsarm) ausgeschlossen. Insgesamt bleiben von 1450 Patienten des mITT 847 Patienten (58,4%) übrig, die in diesem Dossier als Zielpopulation im AWG A Canagliflozin/Metformin FDC als orale Zweifachtherapie für die Nutzenbewertung definiert wurde.

Zu 2. Erörterung der durch die Dosierung der FDC vorgegebenen Metformin-Untergrenze zu Studienbeginn in der Studienpopulation der Studie DIA 3009

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zulassungskonforme Mindestdosis der Canagliflozin/Metformin FDC beträgt ≥ 1700 mg/Tag. Patienten mit einer Metformindosierung von < 1700 mg/Tag wurden dennoch in die im Dossier dargestellte Analyse eingeschlossen, da nur ein geringer Anteil der Patienten aus der Population ($< 5\%$) mit einer täglichen Metformin Dosis von < 1700 mg behandelt wurde (Tabelle 1-A). Es erfüllen demnach über 80% der im vorliegenden Dossier dargestellten Patienten die durch die Zulassung vorgegebenen Einschlusskriterien für die Metformin Dosis und stellen somit eine ausreichende Annäherung an die Zielpopulation dar. Eine Verzerrung der Ergebnisse liegt hier nicht vor.

Tabelle 1-A: Anzahl der Patienten mit einer Metformin Dosis zu Studienbeginn von < 1700 mg im Vergleich zu den Patienten mit einer Metformin Dosis ≥ 1700 mg in der Studie DIA3009

	Patienten mit täglicher Dosis Canagliflozin 100 mg n	Patienten mit täglicher Dosis Canagliflozin 300mg n	Patienten mit täglicher Dosis Glimepirid n	Alle Patienten N (%)
Anzahl Patienten insgesamt N (%)	283*	277	286	846 (100)
Anzahl Patienten mit Metformin Dosis < 1700 mg n (%)	14	15	9	38 (4,5)
Anzahl Patienten mit Metformin Dosis ≥ 1700 mg n (%)	269	262	277	808 (95,5)

* 1 Patient weniger als in der o.g. deutschen Zielpopulation, da für diesen Patient kein Metformin-Wert zur Baseline vorlag.
N: Anzahl (Gesamt); n: Anzahl (Teilpopulation)

Zu 3. Zensierung der in Deutschland nicht zugelassenen 8 mg Glimepirid Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Zielpopulation der Studie DIA3009 nach drei unterschiedlichen Kriterien (primäre Analyse sowie zwei unterstützende Analysen)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Daten von Patienten des Glimpirid-Arms werden im Rahmen der primären Analyse dieser Nutzenbewertung zensiert, sobald die Patienten erstmals in Level 5 (8 mg Glimpirid/Tag, s. Titrationsschema in Tabelle 1-B) wechselten. Im Rahmen einer unterstützenden Analyse werden die Resultate unzensiert dargestellt, d. h. inklusive der Patienten mit 8 mg-Dosis Glimpirid. Außerdem werden als unterstützende Analyse 2 die Ergebnisse ausgewertet, in denen Patienten aller Studienarme bei Eintritt in Level 5 zensiert wurden. Die Zensierung im Rahmen der unterstützenden Analyse 2 erfolgte wie für die primäre Analyse beschrieben.

Tabelle 1-B: Titrationsschema für Glimpirid in der Studie DIA3009 in Level 1-5

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

Zu 4. Adressierung der Auswirkungen potenziell unterschiedlicher Therapiestrategien sowie Glimpirid-Titrationsschema

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

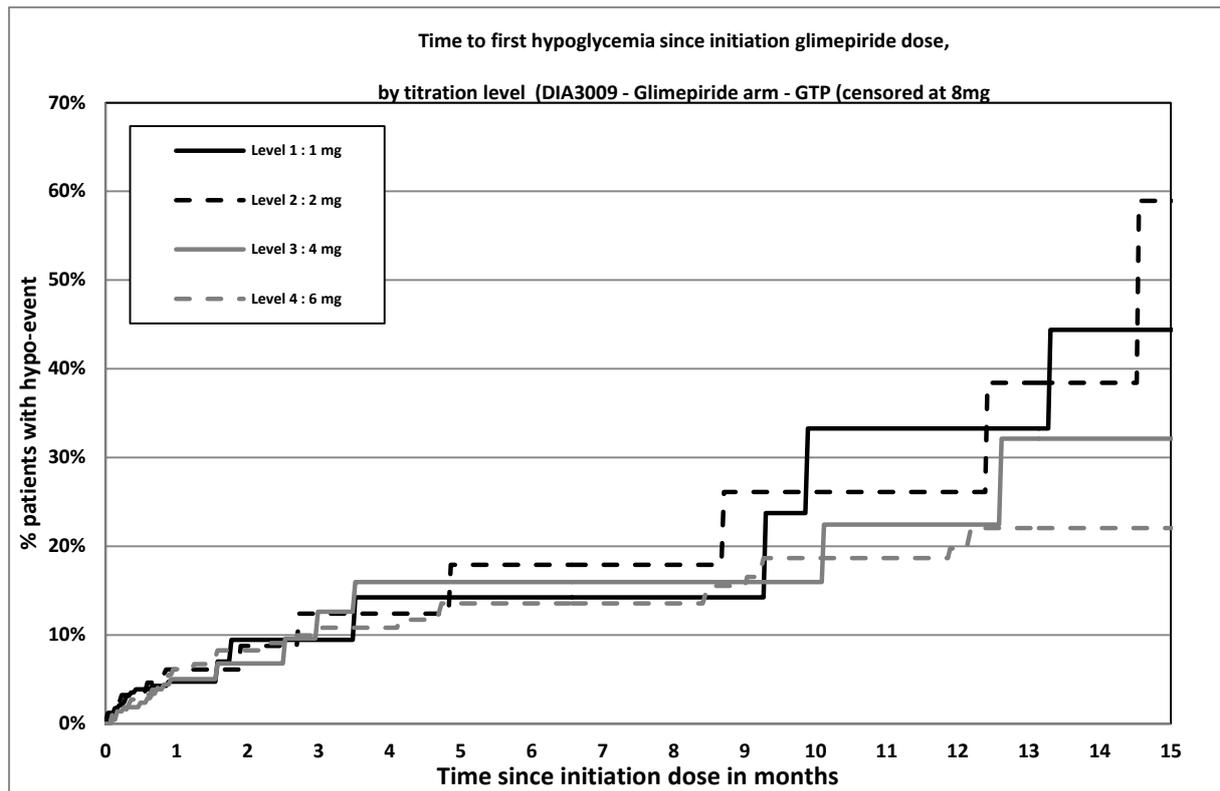


Abbildung 1-1: Auftreten der ersten Hypoglykämie seit Initiierung der Glimepirid Dosis nach Titrationsstufe (DIA3009, primäre Analyse Patienten mit einer Glimepirid Dosis von >6 mg wurden zensiert)

Zu 5. Dosierung und Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Canagliflozin/Metformin FDC (Vergleich Studie und Fachinformation)

Die Fachinformation der Canagliflozin/Metformin FDC sieht eine Anfangsdosis von Canagliflozin 50 mg zweimal täglich plus Metformin in der bereits angewendeten oder therapeutisch geeigneten Dosierung, die dieser am nächsten kommt, vor. Bei Patienten, die eine Dosis Canagliflozin/Metformin FDC mit 50 mg zweimal täglich Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf Canagliflozin/Metformin FDC mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden. Eine Dosiserhöhung sollte bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder bei Patienten, bei denen die initiale Canagliflozin-induzierte Diurese ein Risiko darstellt, mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen.

Die Darstellung des Zusatznutzens der Canagliflozin/Metformin FDC (Vokanamet[®]) erfolgt anhand von Studien aus dem Entwicklungsprogramm von Canagliflozin (Invokana[®]). Die Bioäquivalenz des Kombinationspräparates (Canagliflozin/Metformin FDC 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg und 150 mg/1000 mg) und der freien Kombination von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Canagliflozin und Metformin wurde in Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden im Rahmen der Zulassung der Canagliflozin/Metformin FDC nachgewiesen. Die mit der freien Kombination durchgeführten Studien können für den Nachweis des Zusatznutzens der Canagliflozin/Metformin FDC verwendet werden. In der Studie DIA3009 wurden Patienten mit einer Gesamtdosis von 100 mg bzw. 300 mg Canagliflozin einmal täglich in Kombination mit Metformin behandelt. Dies entspricht einer zweimal täglichen Einnahme von Canagliflozin/Metformin FDC mit 50 mg bzw. 150 mg Canagliflozin.

Im medizinischen Alltag wird in der Regel mit der kleinsten effektiven Dosis begonnen. Sollte sich im weiteren Krankheitsverlauf zeigen, dass eine intensivere Therapie notwendig ist, kann anschließend auf die nächst höhere Dosis umgestellt werden. Dennoch können die Daten aus der Studie DIA3009 zur Beurteilung herangezogen werden, da sie hinsichtlich der Wirksamkeit den zu erwartenden Effektkorridor abbilden und das Nebenwirkungsprofil in der Studie im Gegensatz zur Anwendung wie im Label vorgegeben wahrscheinlich überschätzt wird. Die Ergebnisse der Studie DIA3009 zeigen, dass Metformin+Canagliflozin 300 mg numerisch eine bessere Blutzucker-, Gewichts- und Blutdruckkontrolle bietet als Metformin+Canagliflozin 100 mg. Das bedeutet, dass die Wirksamkeit der Therapie mit Metformin+Canagliflozin für Patienten im Metformin+Canagliflozin (100 mg)-Arm möglicherweise unterschätzt dargestellt wird, da das Studiendesign keine Dosiserhöhung auf Metformin+Canagliflozin 300 mg, wie in der medizinischen Praxis möglich, zulässt. Wirksamkeitsergebnisse aus aktiv kontrollierten klinischen Studien haben gezeigt, dass bereits 53,6% der Patienten, die mit einer oralen Zweifachtherapie aus Metformin+Canagliflozin 100 mg behandelt wurden, nach 52 Wochen einen HbA_{1c} <7% erreichten und damit ausreichend behandelt werden (im Vergleich zu 60,1% bei Canagliflozin 300 mg).

In der zur Zeit laufenden randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen, internationalen Studie wird bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥ 2 CV-Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis wird unter anderem dieser Therapieeinstieg mit der geringeren Dosis verbunden mit der Option eines Wechsels auf die höhere Dosierung untersucht (CANVAS-R, NCT01989754). Patienten, die unter Behandlung mit 100 mg Canagliflozin weitere glykämische Kontrollen benötigen, können nach Ermessen des Prüfarztes, einen Wechsel auf 300 mg Canagliflozin vollziehen. Die Studiendauer ist abhängig vom Auftreten vordefinierter Ereignisse (Event getrieben), so dass sich nicht exakt vorhersagen lässt, wann Ergebnisse vorliegen werden. Mit ersten Ergebnissen wird 2017 gerechnet.

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

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

Mortalität

Es ergaben sich keine Unterschiede.

Morbidität

Hypoglykämien

Für alle Hypoglykämie-Endpunkte (alle schweren, symptomatischen, sowie symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien) zeigte sich ein **statistisch signifikanter deutlicher Vorteil von Canagliflozin + Metformin** gegenüber der zVT Glimepirid + Metformin. Dieser Vorteil zeigt sich über den gesamten Behandlungsverlauf von 104 Wochen hinweg und ist unabhängig von der Glimepirid-Titrationsphase in den ersten 18 Wochen.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})

Es ergab sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin + Metformin**.

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

Es ergab sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin + Metformin** in Bezug auf die symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien, sowie bei der HbA_{1c}-Senkung.

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

Gewichtsveränderung

Es zeigte sich eine **statistisch signifikante** und klinisch relevante Gewichtsreduktion **unter Canagliflozin + Metformin** im Vergleich zu einer Gewichtszunahme unter SU plus Metformin.

Blutdrucksenkung

Es ergab sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin + Metformin** für die systolische Blutdrucksenkung. Bei der diastolischen Blutdrucksenkung zeigte sich nur nach 52 Wochen mit 300 mg ein statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin + Metformin.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Es zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die schwerwiegenden UEs, die UEs, welche zu Studienabbruch führten, die Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen, sowie die Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder diesen verlängerte. Bei der Gesamtrate der UEs zeigten sich keine Unterschiede.

In Bezug auf die UE von speziellem Interesse zeigte sich bei den Harnwegsinfektionen und bei UE aufgrund reduziertem intravasculärem Volumens kein Unterschied. Bei den **Genitalmykosen**, sowie bei den UEs bedingt durch **osmotischen Diurese** zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Glimepirid + Metformin**.

Die Anzahl der Genitalmykosen und Harnwegsinfektionen war generell gering und der Schweregrad war leicht bis moderat. Sie konnten mit den gängigen Behandlungsmethoden

leicht therapiert werden und rezidierten in der Regel nicht. Die UEs aufgrund osmotischer Diurese waren ebenfalls größtenteils leicht und kein Ereignis wurde als schwer eingestuft. Sie waren leicht behandelbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Fragebögen IWQoL-Lite, SF-36 v2 und EQ-5D zeigten im Wesentlichen **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsoptionen, wobei im IWQoL-Lite eine Tendenz zugunsten zu Canagliflozin+Metformin zu erkennen war.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-C: Zusammenfassende Ergebnisse der Studie DIA3009 (deutsche Zielpopulation, primäre Analyse)

Endpunkte	Metformin+ Canagliflozin 100 mg		Metformin+ Canagliflozin 300 mg		Metformin+ Sulfonylharnstoff		Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff		Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff	
	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	OR [95% KI]	p-Wert	OR [95% KI]	p-Wert
Mortalität										
Gesamtmortalität 52 W	284	1 (0,4)	278	2 (0,7)	287	1 (0,3)	1,01 [0,06;16,24]	0,9941	2,07 [0,19;22,99]	0,5528
Gesamtmortalität 104 W	284	3 (1,1)	277	2 (0,7)	286	1 (0,3)	3,04 [0,31;29,43]	0,3365	2,07 [0,19;22,99]	0,5527
Hypoglykämien										
Gesamtrate 52 W	284	20 (7,0)	277	23 (8,3)	286	106 (37,1)	0,13 [0,08;0,22]	<0,0001	0,15 [0,09;0,25]	<0,0001
Gesamtrate 104 W	284	27 (9,5)	277	31 (11,2)	286	111 (38,8)	0,17 [0,10;0,26]	<0,0001	0,20 [0,13;0,31]	<0,0001
Schwere 52 W	284	1 (0,4)	277	3 (1,1)	286	9 (3,1)	0,11 [0,01;0,86]	0,0359	0,34 [0,09;1,26]	0,1056
Schwere 104 W	284	2 (0,7)	277	1 (0,4)	286	10 (3,5)	0,20 [0,04;0,90]	0,0363	0,10 [0,01;0,79]	0,0287
Symptomatisch 52 W	284	13 (4,6)	277	15 (5,4)	286	91 (31,8)	0,10 [0,06;0,19]	<0,0001	0,12 [0,07;0,22]	<0,0001
Symptomatisch 104 W	284	18 (6,3)	277	17 (6,1)	286	98 (34,3)	0,13 [0,08;0,22]	<0,0001	0,13 [0,07;0,22]	<0,0001
Sympt. & Dokum. 52 W	284	8 (2,8)	277	6 (2,2)	286	70 (24,5)	0,09 [0,04;0,19]	<0,0001	0,07 [0,03;0,16]	<0,0001
Sympt. & Dokum. 104 W	284	10 (3,5)	277	7 (2,5)	286	82 (28,7)	0,09 [0,05;0,18]	<0,0001	0,06 [0,03;0,14]	<0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Metformin+ Canagliflozin 100 mg		Metformin+ Canagliflozin 300 mg		Metformin+ Sulfonylharnstoff		Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff		Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff	
	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	MWD [95% KI]	p-Wert	MWD [95% KI]	p-Wert
HbA _{1c} Veränderung zu Baseline 52 W	282	-0,8 (0,05)	276	-0,94 (0,05)	280	-0,83 (0,06)	0,03 [- 0,10;0,16]	p=0,62	-0,10 [- 0,23;0,03]	0,1297
HbA _{1c} Veränderung zu Baseline 104 W	282	-0,58 (0,06)	276	-0,65 (0,07)	280	-0,34 (0,07)	-0,24 [-0,41;- 0,07]	0,0059	-0,32 [-0,49;- 0,14]	0,0004
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	OR [95% KI]	p-Wert	OR [95% KI]	p-Wert
HbA _{1c} <6,5% + ohne symptomatische Hypoglykämien 52 W	282	67 (23,8)	276	70 (25,4)	280	43 (15,4)	1,72 [1,12;2,63]	0,0126	1,87 [1,23;2,86]	0,0037
HbA _{1c} <6,5% + ohne symptomatische Hypoglykämien 104 W	282	52 (18,4)	276	63 (22,8)	280	29 (10,4)	1,96 [1,20;3,19]	0,007	2,56 [1,59;4,12]	0,0001
HbA _{1c} <7% + ohne symptomatische Hypoglykämien 52 W	245	110 (44,9)	237	121 (51,1)	242	67 (27,7)	2,35 [1,67;3,32]	<0,0001	2,73 [1,93;3,86]	<0,0001
HbA _{1c} <7% + ohne symptomatische Hypoglykämien 104 W	245	80 (32,7)	237	93 (39,2)	242	38 (15,7)	2,58 [1,76;3,77]	<0,0001	3,19 [2,19;4,66]	<0,0001
HbA _{1c} <7,5% + ohne symptomatische Hypoglykämien 52 W	171	106 (62,0)	180	119 (66,1)	175	49 (28,0)	4,19 [2,67; 6,59]	<0,0001	5,02 [3,19; 7,88]	<0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Metformin+ Canagliflozin 100 mg		Metformin+ Canagliflozin 300 mg		Metformin+ Sulfonylharnstoff		Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff		Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff	
HbA _{1c} <7,5% + ohne symptomatische Hypoglykämien 104 W	171	85 (49,7)	180	94 (52,2)	175	31 (17,7)	4,59 [2,81; 7,50]	<0,0001	5,08 [3,12; 8,25]	<0,0001
HbA _{1c} <6,5% + ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 52 W	282	68 (24,1)	276	71 (25,7)	280	44 (15,7)	1,70 [1,12;2,60]	0,01	1,86 [1,22;2,83]	0,004
HbA _{1c} <6,5% + ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 104 W	282	55 (19,5)	276	66 (23,9)	280	29 (10,4)	2,10 [1,29;3,40]	0,003	2,72 [1,69;4,37]	<0,0001
HbA _{1c} <7% + ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 52 W	245	112 (45,7)	237	122 (51,5)	242	72 (29,8)	2,12 [1,51;2,99]	<0,0001	2,43 [1,72;3,42]	<0,00001
HbA _{1c} <7% + ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 104 W	245	83 (33,9)	237	96 (40,5)	242	40 (16,5)	2,50 [1,72;3,64]	<0,00001	3,10 [2,14;4,50]	<0,00001
HbA _{1c} <7,5% + ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 52 W	171	108 (63,2)	180	123 (68,3)	175	53 (30,3)	3,95 [2,52; 6,18]	<0,0001	4,97 [3,17; 7,79]	<0,0001
HbA _{1c} <7,5% + ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 104 W	171	89 (52,0)	180	98 (54,4)	175	34 (19,4)	4,50 [2,79; 7,27]	<0,0001	4,96 [3,08; 7,98]	<0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Metformin+ Canagliflozin 100 mg		Metformin+ Canagliflozin 300 mg		Metformin+ Sulfonylharnstoff		Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff		Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff	
	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	MWD [95% KI]	p-Wert	MWD [95% KI]	p-Wert
Mittlere Gewichtsveränderung zu Baseline 52 W	282	-3,8 (0,25)	276	-4,05 (0,26)	283	1,18 (0,29)	-4,98 [-5,70;- 4,26]	<0,0001	-5,23 [-5,96;- 4,50]	<0,0001
Mittlere Gewichtsveränderung zu Baseline 104 W	283	-3,42 (0,31)	276	-3,66 (0,32)	283	1,3 (0,37)	-4,72 [-5,63;- 3,80]	<0,0001	-4,95 [-5,88;- 4,02]	<0,0001
Patienten mit Gewichtsreduktion	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	OR [95% KI]	p-Wert	OR [95% KI]	p-Wert
Gewichtsverlust $\geq 10\%$ 52 W	282	25 (8,9)	276	25 (9,1)	280	2 (0,7)	13,52 [3,17;57,66]	0,0004	13,84 [3,25;59,04]	0,0004
Gewichtsverlust $\geq 10\%$ 104 W	282	23 (8,2)	276	25 (9,1)	280	1 (0,4)	24,78 [3,32;184,77]	0,0017	27,79 [3,74;206,58]	0,0012
Gewichtsverlust $\geq 5\%$ 52 W	282	98 (34,8)	276	117 (42,4)	280	11 (3,9)	13,02 [6,79;24,97]	<0,0001	17,99 [9,41;34,42]	<0,0001
Gewichtsverlust $\geq 5\%$ 104 W	282	92 (32,6)	276	98 (35,5)	280	13 (4,6)	9,94 [5,40;18,30]	<0,0001	11,31 [6,15;20,79]	<0,0001
Blutdruckveränderung	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	MWD [95% KI]	p-Wert	MWD [95% KI]	p-Wert
Mittlere Veränderung diast. Blutdruck in mmHg 52 W	282	-1,87 (0,5)	276	-3,03 (0,53)	284	-1,27 (0,58)	-0,60 [- 1,92;0,72]	0,3725	-1,76 [-3,10;- 0,42]	0,0103
Mittlere Veränderung diast. Blutdruck in mmHg 104 W	283	-1,74 (0,54)	276	-2,03 (0,58)	283	-0,56 (0,65)	-1,18 [-2,69;- 0,32]	0,1225	-1,47 [-3,01;- 0,07]	0,0614

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Metformin+ Canagliflozin 100 mg		Metformin+ Canagliflozin 300 mg		Metformin+ Sulfonylharnstoff		Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff		Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	OR [95% KI]	p-Wert	OR [95% KI]	p-Wert
Mittlere Veränderung syst. Blutdruck in mmHg 52 W	282	-3,84 (0,78)	276	-5,61 (0,81)	284	-1,86 (0,9)	-1,98 [-4,04;0,078]	0,0600	-3,75 [-5,85;- 1,65]	0,0005
Mittlere Veränderung syst. Blutdruck in mmHg 104 W	283	-2,88 (0,83)	276	-3,42 (0,88)	283	0,42 (0,99)	3,30 [-5,59;-1,01]	0,0049	-3,84 [-6,17;- 1,51]	0,0014
Unerwünschte Ereignisse	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	OR [95% KI]	p-Wert	OR [95% KI]	p-Wert
Gesamtrate 52 W	284	178 (62,7)	278	185 (66,5)	287	169 (58,9)	1,17 [0,84; 1,64]	0,3537	1,39 [0,99; 1,96]	0,0601
Gesamtrate 104 W	284	198 (69,7)	277	209 (75,5)	286	184 (64,3)	1,28 [0,90; 1,81]	0,1721	1,70 [1,18; 2,45]	0,0042
Schwerwiegende 52 W	284	10 (3,5)	278	12 (4,3)	287	14 (4,9)	0,71 [0,31; 1,63]	0,4211	0,88 [0,40; 1,94]	0,7503
Schwerwiegende 104 W	284	20 (7,0)	277	19 (6,9)	286	22 (7,7)	0,91 [0,48; 1,71]	0,7665	0,88 [0,47; 1,67]	0,7039
Studienabbruch aufgrund UE 52 W	284	12 (4,2)	278	20 (7,2)	287	15 (5,2)	0,80 [0,37; 1,74]	0,5738	1,41 [0,70; 2,80]	0,334
Studienabbruch aufgrund UE 104 W	284	16 (5,6)	277	27 (9,7)	286	17 (5,9)	0,94 [0,47; 1,91]	0,874	1,71 [0,91; 3,21]	0,0959
Akutes Nierenversagen 52 W	284	1 (0,4)	278	1 (0,4)	287	0 (0,0)	3,04 [0,12; 75,00]	0,4962	3,11 [0,13; 76,62]	0,488
Akutes Nierenversagen 104 W	284	2 (0,7)	277	3 (1,1)	286	1 (0,3)	2,02 [0,18; 22,42]	0,5665	3,12 [0,32; 30,18]	0,3257
Krankenhausaufenthalt oder verlängerter Krankenhausaufenthalt aufgrund UE 52 W	284	9 (3,2)	278	11 (4,0)	287	11 (3,8)	0,82 [0,33; 2,01]	0,6667	1,03 [0,44; 2,42]	0,9392

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Metformin+ Canagliflozin 100 mg		Metformin+ Canagliflozin 300 mg		Metformin+ Sulfonylharnstoff		Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff		Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff	
Krankenhausaufenthalt oder verlängerter Krankenhausaufenthalt aufgrund UE 104 W	284	19 (6,7)	277	17 (6,1)	286	18 (6,3)	1,07 [0,55; 2,08]	0,8477	0,97 [0,49; 1,93]	0,9387
Weibliche Genitalmykosen 52 W	135	24 (17,8)	148	37 (25,0)	135	3 (2,2)	9,51 [2,79; 32,43]	0,0003	14,67 [4,40; 48,86]	<0,0001
Weibliche Genitalmykosen 104 W	134	26 (19,4)	148	37 (25,0)	135	3 (2,2)	10,59 [3,12; 35,95]	0,0002	14,67 [4,40; 48,86]	<0,0001
Männliche Genitalmykosen 52 W	149	8 (5,4)	130	4 (3,1)	152	0 (0,0)	18,32 [1,05; 320,35]	0,0464	10,85 [0,58; 203,44]	0,1109
Männliche Genitalmykosen 104 W	150	10 (6,7)	129	4 (3,1)	151	0 (0,0)	22,64 [1,31; 390,02]	0,0317	10,86 [0,58; 203,73]	0,1107
Harnwegsinfektionen 52 W	284	14 (4,9)	278	15 (5,4)	287	10 (3,5)	1,44 [0,63; 3,29]	0,3918	1,58 [0,70; 3,58]	0,273
Harnwegsinfektionen 104 W	284	21 (7,4)	277	20 (7,2)	286	13 (4,5)	1,68 [0,82; 3,42]	0,1548	1,63 [0,80; 3,35]	0,1804
Osmotische Diurese 52 W	284	15 (5,3)	278	16 (5,8)	287	3 (1,0)	5,28 [1,51; 18,44]	0,0091	5,78 [1,67; 20,07]	0,0057
Osmotische Diurese 104 W	284	15 (5,3)	277	16 (5,8)	286	3 (1,0)	5,26 [1,51; 18,37]	0,0093	5,78 [1,67; 20,07]	0,0057
Volumendepletion 52 W	284	7 (2,5)	278	5 (1,8)	287	3 (1,0)	2,39 [0,61; 9,35]	0,2096	1,73 [0,41; 7,32]	0,4541
Volumendepletion 104 W	284	7 (2,5)	277	6 (2,2)	286	4 (1,4)	1,78 [0,52; 6,15]	0,3612	1,56 [0,44; 5,59]	0,4941

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Metformin+ Canagliflozin 100 mg		Metformin+ Canagliflozin 300 mg		Metformin+ Sulfonylharnstoff		Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff		Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Sulfonyl- harnstoff	
	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	MWD [95% KI]	p-Wert*	MWD [95% KI]	p-Wert*
IWQoL-Lite 52 W	219	3,61 (12,43)	202	3,54 (11,33)	151	1,36 (10,47)	2,25 [-0,17; 4,68]	0,0689	2,18 [-0,14; 4,51]	0,0649
EQ-5D 52 W	221	0,01 (0,24)	206	0,02 (0,18)	152	0,03 (0,15)	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,3353	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,5848
EQ-5D 104 W	164	0 (0,19)	151	0,03 (0,18)	101	-0,01 (0,16)	0,01 [-0,04; 0,05]	0,8003	0,03 [-0,01; 0,08]	0,1419
SF-36 v2 Körperliche Gesundheit 52 W	224	1,13 (6,55)	207	1,94 (6,64)	152	1,09 (6,17)	0,05 [-1,28; 1,37]	0,9457	0,85 [-0,5; 2,2]	0,2174
SF-36 v2 Körperliche Gesundheit 104 W	166	0,87 (7,22)	152	1,53 (5,90)	101	0,12 (6,61)	0,76 [-0,98; 2,5]	0,3907	1,42 [-0,15; 2,98]	0,0755
SF-36 v2 Psychische Gesundheit 52 W	224	0,7 (10,43)	207	1,37 (9,81)	152	1,09 (8,37)	-0,35 [-2,35; 1,64]	0,7277	0,32 [-1,62; 2,26]	0,7446
SF-36 v2 Psychische Gesundheit 104 W	166	1,14 (10,61)	152	0,62 (9,93)	101	-0,44 (10,02)	1,58 [-1,01; 4,16]	0,2303	1,06 [-1,46; 3,58]	0,4062

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

HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, OR: odds ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, W:Woche, EQ-5D: EuroQoL-5D, IWQoL-Lite: Impact of Weight on Quality of Life-Lite, SE: Standardfehler, SF-36: Short Form Health Survey-36

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den Ergebnissen zu den Tests auf Interaktion zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen für die Subgruppen Alter, Geschlecht und Länder (Regionen).

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

Für die Subgruppe „Alter <55 Jahre und BMI >30“ konnte gezeigt werden, dass jüngere, übergewichtige Patienten von einer Behandlung mit Canagliflozin + Metformin besonders profitieren. Dies erklärt sich durch die Effektivitätsabhängigkeit von Canagliflozin, die besonders gut bei normaler bis leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m²). Da die Prävalenz für moderate bis schwere Nierenerkrankungen wiederum mit dem Alter steigt, weisen vornehmlich jüngere Patienten eine gute Nierenfunktion auf. Darüber hinaus ist der durch Canagliflozin + Metformin induzierte Gewichtsverlust besonders bei übergewichtigen Patienten therapeutisch relevant. Übergewichtige Patienten neigen eher zu einer ausgeprägten Insulinresistenz als normalgewichtige, woraus sich eine bessere Wirksamkeit von *insulinunabhängigen* Wirkmechanismen (z.B. Canagliflozin) im Gegensatz zu Therapien auf Basis insulinabhängiger Wirkmechanismen (z.B. SU, DPP-4-Inhibitoren) herleiten lässt. Dementsprechend zeigte sich eine signifikant bessere Blutzuckersenkung und Gewichtsreduktion für diese Patientengruppe. Da es sich jedoch um gleichgerichtete Effekte handelt, sind diese nicht fazitrelevant. Es wird für diese Patientengruppe kein gesonderter Zusatznutzen abgeleitet. Allerdings zeigt diese Patientengruppe u.a. die hohe Relevanz des Endpunktes Senkung des Gewichts.

1.5.1.2 Vergleich Canagliflozin+Metformin vs. Sitagliptin+Metformin

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

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

Bei der Studie DIA3006 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte und aktiv kontrollierte, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den vier Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg, Sitagliptin 100 mg und Placebo, jeweils in Kombination mit Metformin. Es wurden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erwachsene Frauen und Männer (18-80 Jahre) mit T2DM eingeschlossen, deren Blutzucker unter Behandlung mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert war. Die Dauer der Behandlungsphase und der Verlängerungsphase betragen je 26 Wochen (Gesamtdauer 52 Wochen).

Mortalität

Es ergab sich kein Unterschied.

Morbidität***Hypoglykämien***

Es ergaben sich keine Unterschiede.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})

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

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

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

Gewichtsveränderung

Es zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin + Metformin**.

Blutdrucksenkung

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

Unerwünschte Ereignisse

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

Bei den Genitalmykosen (Männer), Harnwegsinfektionen und UEs aufgrund des reduzierten intravaskulären Volumens zeigte sich kein Unterschied. Bei den **Genitalmykosen (Frauen)** zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin**. Bei den UEs bedingt durch **osmotische Diurese** zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin +**

Metformin vs. Canagliflozin 100 mg plus Metformin und kein Unterschied vs. Canagliflozin 300 mg + Metformin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es zeigte sich kein Unterschied in den Ergebnissen der Fragebögen SF-36 v2 und IWQoL-Lite.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-D: Zusammenfassende Ergebnisse der Studie DIA3006

Endpunkt	Metformin+ Canagliflozin 100 mg		Metformin+ Canagliflozin 300 mg		Metformin+ Sitagliptin		Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sitagliptin		Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Sitagliptin	
	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	OR [95% KI]	p-Wert	OR [95% KI]	p-Wert
Mortalität										
Gesamtmortalität 52 W	368	0 (0,0)	367	1 (0,3)	366	1 (0,3)	0,33 [0,01;8,14]	0,4984	1,00 [0,06;16,00]	0,9985
Hypoglykämien										
Gesamtrate 52 W	368	31 (8,4)	367	32 (8,7)	365	24 (6,6)	1,31 [0,75; 2,27]	0,3433	1,36 [0,78; 2,35]	0,2767
Schwere 52 W	368	1 (0,3)	367	0 (0,0)	365	1 (0,3)	0,99 [0,06;15,92]	0,9954	0,33 [0,01; 8,14]	0,4984
Symptomatisch 52 W	368	16 (4,3)	367	19 (5,2)	365	19 (5,2)	0,83 [0,42;1,64]	0,5866	0,99 [0,52; 1,91]	0,9862
Symptomatisch & Dokumentiert 52 W	368	10 (2,7)	367	12 (3,3)	365	9 (2,5)	1,10 [0,44; 2,75]	0,8303	1,34 [0,56; 3,21]	0,516
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle										
HbA _{1c} Veränderung zu Baseline 52 W	365	-0,72 (0,05)	360	-0,88 (0,05)	354	-0,72 (0,06)	0,00 [-0,14;0,14]	0,9785	-0,16 [-0,3;-0,02]	0,0215
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien										
HbA _{1c} <6,5% + ohne symptomatische Hypoglykämien 52 W	365	74 (20,3)	360	92 (25,6)	354	82 (23,2)	0,84 [0,59; 1,20]	0,3476	1,14 [0,81; 1,60]	0,4568

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Metformin+ Canagliflozin 100 mg		Metformin+ Canagliflozin 300 mg		Metformin+ Sitagliptin		Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sitagliptin		Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Sitagliptin	
HbA _{1c} <7% + ohne symptomatische Hypoglykämien 52 W	327	114 (34,9)	312	150 (48,1)	305	125 (41,0)	0,77 [0,56; 1,06]	0,1131	1,33 [0,97; 1,83]	0,0766
HbA _{1c} <7,5% + ohne symptomatische Hypoglykämien 52 W	246	130 (52,8)	235	134 (57,0)	243	124 (51,0)	1,08 [0,75; 1,53]	0,6877	1,27 [0,89; 1,83]	0,1891
HbA _{1c} <6,5% + ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 52 W	365	75 (20,5)	360	94 (26,1)	354	84 (23,7)	0,83 [0,58; 1,18]	0,3045	1,14 [0,81; 1,60]	0,462
HbA _{1c} <7% + ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 52 W	327	116 (35,5)	312	153 (49,0)	305	131 (43,0)	0,73 [0,53; 1,01]	0,0545	1,28 [0,93; 1,76]	0,1296
HbA _{1c} <7,5% + ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien 52 W	246	132 (53,7)	235	138 (58,7)	243	126 (51,9)	1,08 [0,75; 1,53]	0,6891	1,32 [0,92; 1,90]	0,1313
Mittlere Gewichtsveränderung	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	MWD [95% KI]	p-Wert	MWD [95% KI]	p-Wert
Mittlere Gewichtsveränderung zu Baseline 52 W	365	-3,16 (0,21)	360	-3,54 (0,21)	355	-1,00 (0,21)	-2,16 [-2,73;-1,59]	<0,0001	-2,54 [-3,11;-1,97]	<0,0001
Patienten mit Gewichtsreduktion	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	OR [95% KI]	p-Wert	OR [95% KI]	p-Wert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Metformin+ Canagliflozin 100 mg		Metformin+ Canagliflozin 300 mg		Metformin+ Sitagliptin		Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sitagliptin		Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Sitagliptin	
	Gesamt N	Veränderung, MW (SE)	Gesamt N	Veränderung, MW (SE)	Gesamt N	Veränderung, MW (SE)	MWD [95% KI]	p-Wert	MWD [95% KI]	p-Wert
Gewichtsverlust $\geq 10\%$ 52 W	365	25 (6,8)	360	31 (8,6)	354	6 (1,7)	4,26 [1,73; 10,53]	0,0017	5,47 [2,25; 13,27]	0,0002
Gewichtsverlust $\geq 5\%$ 52 W	365	115 (31,5)	360	131 (36,4)	354	43 (12,1)	3,33 [2,26; 4,90]	<0,0001	4,14 [2,82; 6,08]	<0,0001
Blutdruck- veränderung	Gesamt N	Veränderung, MW (SE)	Gesamt N	Veränderung, MW (SE)	Gesamt N	Veränderung, MW (SE)	MWD [95% KI]	p-Wert	MWD [95% KI]	p-Wert
Mittlere Veränderung diastolischer Blutdruck in mmHg 52 W	365	-1,95 (0,45)	360	-2,07 (0,45)	355	-0,44 (0,46)	-1,5 [-2,54;-0,46]	0,0049	-1,63 [-2,67;-0,59]	0,0023
Mittlere Veränderung systolischer Blutdruck in mmHg 52 W	365	-2,99 (0,72)	360	-3,99 (0,72)	355	-0,1 (0,73)	-2,89 [-4,58;-1,2]	0,0008	-3,9 [-5,59;-2,21]	<0,0001
Unerwünschte Ereignisse	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	OR [95% KI]	p-Wert	OR [95% KI]	p-Wert
Gesamtrate 52 W	368	266 (72,3)	367	230 (62,7)	366	236 (64,5)	1,44 [1,05; 1,96]	0,0233	0,92 [0,68; 1,25]	0,6106
Schwerwiegende 52 W	368	15 (4,1)	367	12 (3,3)	366	18 (4,9)	0,82 [0,41; 1,66]	0,5826	0,65 [0,31; 1,38]	0,2633
Studienabbruch aufgrund UE 52 W	368	19 (5,2)	367	12 (3,3)	366	16 (4,4)	1,19 [0,60; 2,35]	0,6153	0,74 [0,34; 1,59]	0,438
Akutes Nierenversagen 52 W	368	0 (0,0)	367	0 (0,0)	366	1 (0,3)	0,33 [0,01; 8,14]	0,4984	0,33 [0,01; 8,16]	0,4994

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Metformin+ Canagliflozin 100 mg		Metformin+ Canagliflozin 300 mg		Metformin+ Sitagliptin		Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sitagliptin		Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Sitagliptin	
Krankenhausaufenthalt oder verlängerter Krankenhausaufenthalt aufgrund UE 52 W	368	15 (4,1)	368	10 (2,7)	366	17 (4,6)	0,87 [0,43; 1,77]	0,7062	0,58 [0,26; 1,27]	0,1725
Weibliche Genitalmykosen 52 W	194	30 (15,5)	202	29 (14,4)	194	6 (3,1)	5,73 [2,33;14,11]	0,0001	5,25 [2,13;12,96]	0,0003
Männliche Genitalmykosen 52 W	174	9 (5,2)	165	4 (2,4)	172	2 (1,2)	4,64 [0,99;21,78]	0,0520	2,11 [0,38;11,69]	0,3918
Harnwegsinfektionen 52 W	368	29 (7,9)	367	18 (4,9)	366	23 (6,3)	1,28 [0,72;2,25]	0,4003	0,77 [0,41;1,45]	0,4175
Osmotische Diurese 52 W	368	30 (8,2)	367	16 (4,4)	366	7 (1,9)	4,55 [1,97;10,50]	0,0004	2,34 [0,95;5,75]	0,0645
Volumendepletion 52 W	368	4 (1,1)	367	3 (0,8)	366	7 (1,9)	0,56 [0,16;1,94]	0,3636	0,42 [0,11;1,65]	0,2147
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	Gesamt N	Verände- rung, MW (SE)	MWD [95% KI]	p-Wert	MWD [95% KI]	p-Wert
IWQoL-Lite 52 W	245	3,30 (14,93)	264	2,94 (14,28)	236	2,16 (13,44)	1,14 [-1,40;3,68]	0,3798	0,78 [-1,65;3,21]	0,531
SF-36v2 Psychische Gesundheit 52 W	245	0,63 (8,19)	267	-0,08 (8,54)	236	0,96 (9,84)	-0,33 [-1,96;1,29]	0,6846	-1,04 [-2,66;0,58]	0,2063
SF-36v2 Körperliche Gesundheit 52 W	245	1,01 (6,66)	267	0,84 (6,79)	236	0,41 (6,20)	0,60 [-0,54;1,75]	0,3032	0,43 [-0,71;1,56]	0,4616

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

HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, OR: odds ratio, UE: unerwünschtes Ereignis, W:Woche, EQ-5D: EuroQoL-5D, IWQoL-Lite: Impact of Weight on Quality of Life-Lite, SE: Standardfehler, SF-36: Short Form Health Survey-36

1.5.2 AWG B und C

Wie in den Dossier-Modulen 4 B und C dargelegt können auf Grund fehlender Daten die Anforderungen an die frühe Nutzenbewertung in Deutschland nicht erfüllt werden. Gleichwohl erfolgt die deskriptive Darstellung des medizinischen Nutzens von Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber der zVT in dem jeweiligen Anwendungsgebiet in den Abschnitten 1.5.3 bis 1.5.5.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Canagliflozin/Metformin FDC (A.1) Canagliflozin/Metformin FDC anstelle der freien Kombination Canagliflozin und Metformin (A.2)	Ja
B	Canagliflozin/Metformin FDC + SU	Nein
C	Canagliflozin/Metformin FDC + Insulin	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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

Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Canagliflozin und Metformin mit ihren sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen, ergeben sich additive blutzuckersenkende

Effekte bei Patienten mit T2DM, ohne das Hypoglykämierisiko über Placeboniveau zu steigern. Beide Wirkprinzipien stimulieren dabei nicht die Insulinsekretion. Zudem kommt es zu einer therapeutischen Gewichtsreduktion und einer Senkung des Blutdrucks. Es ist eine von der Insulinsekretion unabhängige Therapiemöglichkeit des T2DM. Diese Kombination könnte das Potenzial haben, die Lebensdauer der insulinproduzierenden Zellen zu verlängern und damit den Patienten länger frei von externem Insulin zu halten.

Eingesetzt wird die Fixkombination wenn Metformin alleine zur Blutzuckereinstellung nicht mehr ausreichend ist oder die Patienten von separaten Canagliflozin und Metformin-Tabletten entsprechend umgestellt werden sollen.

1.5.3 AWG A: Zusatznutzen in der Oralen Zweifachtherapie Canagliflozin/Metformin FDC

Im Vergleich zu Glimperid (DIA3009)

Es ergaben sich keine Unterschiede in Bezug auf die Mortalität.

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich in Bezug auf den Fragebogen IWQoL-Lite ein statistisch signifikanter Vorteil von Canagliflozin+Metformin gegenüber Glimperid+ Metformin in der unterstützende Analyse 2. In der Primären- und Unterstützenden Analyse konnte ein Trend für Canagliflozin im IWQoL-Lite Fragebogen festgestellt werden. Insgesamt wird auf Basis der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36 v2, IWQoL-Lite, EQ-5D) kein Zusatznutzen für Canagliflozin/Metformin FDC abgeleitet.

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

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

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

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

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

Im Vergleich zu Sitagliptin (DIA3006)

Es ergaben sich keine Unterschiede in Bezug auf die Mortalität.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

Es zeigten sich keine Unterschiede für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF36 v2 und IWQoL-lite). Damit kann für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen für Canagliflozin/Metformin FDC abgeleitet werden.

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

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

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

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergibt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber Metformin+Sitagliptin.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird auf Beleg festgesetzt, da die im IQWiG Methodenpapier 4.1 beschriebenen Kriterien für die Ableitung eines Belegs aus einer vorhandenen Studie erfüllt werden.

1.5.4 AWG B: Canagliflozin/Metformin FDC mit einem SU

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

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

Im AWG B liegen drei Studien (DIA3002, DIA3010 und DIA3015) zu Canagliflozin+Metformin vor, die nicht unmittelbar für die Nutzenbewertung im vorliegenden Nutzendossier herangezogen werden können.

Bei DIA3002 und DIA3010 handelt es sich um placebokontrollierte Studien, die für die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Humaninsulin in Kombination mit Metformin nicht geeignet sind. Weiterhin hätte die Studie DIA3015 für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Metformin+SU+Sitagliptin herangezogen werden können. Bei der Studie DIA3015 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den zwei Behandlungsarmen Canagliflozin 300 mg und Sitagliptin 100 mg jeweils zusätzlich zu einer Therapie mit Metformin und SU.

Das Dossier zur Nutzenbewertung von Sitagliptin konnte jedoch keine Studien zu einer Kombinationstherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoff+Sitagliptin im Vergleich zu Metformin+Insulin identifizieren. Aus diesem Grund wurde keine gesonderte Literaturrecherche nach Studien zur zVT im Vergleich zum benötigten Brückenkomparator und entsprechend kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Es liegen somit in diesem AWG keine Nachweise für einen Zusatznutzen von Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

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

1.5.5 AWG C: Canagliflozin/Metformin FDC mit Insulin

Das AWG C befasst sich mit dem Nutzen und Zusatznutzen der Canagliflozin/Metformin FDC-Kombinationstherapie mit Insulin, bei T2DM Patienten, bei denen Insulin mit oder ohne Metformin den Blutzucker zusammen mit Diät und Bewegung nicht mehr ausreichend kontrolliert. Die im Beratungsgespräch zu Canagliflozin vom G-BA bestimmte zVT für das AWG C ist Humaninsulin in Kombination mit Metformin.

Für Canagliflozin/Metformin FDC wurde bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko Verhältnis in diesem AWG auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt. Aus der laufenden CANVAS Studie DIA3008 (NCT01032629) werden neben der Auswertung der Gesamtpopulation drei prä-spezifizierte Subpopulationen ausgewertet von denen die Subpopulation 3 die relevante Gruppe für dieses Anwendungsgebiet ist, da sie die Behandlungsschemata Insulin + Metformin + Canagliflozin im Vergleich zu Placebo untersucht. Von dieser Subpopulation liegt bereits ein Zwischenbericht nach 18 Wochen vor, der jedoch für die Nutzenbewertung aufgrund der zu kurzen Beobachtungsdauer (≤ 24 Wochen) und der nichtzulassungskonformen fixen Insulindosis bis einschließlich Woche 18 nicht herangezogen werden kann.

Zusätzlich ist eine weitere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Studie bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko (≥ 2 CV-Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis zum Zeitpunkt der Dossiererstellung initiiert (CANVAS-R, DIA4003, NCT01989754). Die Studie wird den Einfluss von Canagliflozin zusätzlich zu einer Blutzucker-senkenden und einer kardiovaskulären Therapie auf den Verlauf einer Albuminurie, ein wichtiger Risikomarker für das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie und für das Auftreten einer Nierenschädigung, untersuchen. Mit ersten Ergebnissen wird 2017 gerechnet.

Ferner ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische Studie (CREDENCE, DNE3001, NCT02065791) zu den Effekten von Canagliflozin in Bezug auf nephrologische und kardiovaskuläre Faktoren gestartet. Die Studie wird an Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus mit einer der chronischen Nierenerkrankung (CKD) (Stufe 2 oder 3) und Makroalbuminurie durchgeführt. Das primäre Ziel der Studie ist, den Nieren-bzw. Gefäß-protectiven Effekt von Canagliflozin zu beurteilen. Der kombinierte primäre Endpunkt dieser Studie ist die Vermeidung des Endstadiums einer Nierenerkrankung (ESKD), der Verdoppelung der Serum-Kreatinin-Werte sowie das Eintreten eines Nieren- oder Herz-Kreislauf bedingten Todes.

Die Studien CANVAS-R und CREDENCE könnten für einen Vergleich mit der zVT (Humaninsulin+Metformin) herangezogen werden, sind jedoch noch nicht abgeschlossen.

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

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

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

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

Canagliflozin/Metformin FDC ist bei T2DM Patienten zugelassen, deren Blutzucker zusammen mit Diät und Bewegung durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird oder bei T2DM Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tablette erhalten haben. Außerdem ist Canagliflozin/Metformin FDC bei T2DM Patienten, bei denen Metformin zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, zugelassen.

AWG A: Orale Zweifachtherapie mit Canagliflozin/Metformin FDC
Die Zielpopulation in AWG A umfasst die erwachsenen T2DM Patienten, die mit Metformin als Monotherapie nicht ausreichend behandelt werden können und nach der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) die Gabe von zwei OAD in Kombination angezeigt ist.

AWG B: Orale Dreifachtherapie mit Canagliflozin/Metformin FDC mit einem Sulfonylharnstoff

Die Zielpopulation in AWG B umfasst die erwachsenen T2DM Patienten, die mit der Kombinationstherapie aus Metformin und einem SU den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren können, eine Insulin-Therapie auf Grund des zusätzlich erhöhten Hypoglykämierisikos und einer einhergehenden Gewichtszunahme unter Insulin nicht in Frage kommt (z.B. Berufskraftfahrer) oder die aufgrund des HBA_{1c}-Wertes noch nicht mit Insulin behandelt werden müssen und statt dessen ein weiteres OAD angewendet werden sollte.

AWG C: Canagliflozin/Metformin FDC als Kombinationstherapie mit Insulin

Die Zielpopulation in AWG C umfasst erwachsene T2DM Patienten, die mit Insulin und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren können und deshalb ein weiteres AD (Antidiabetikum) benötigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Blutzuckersenkung unter Vermeidung von Hypoglykämien

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

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

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

Gewichtsreduktion

Eine Gewichtsabnahme verbessert die Glykämiekontrolle und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bereits eine geringe Gewichtsabnahme (5-10%) trägt spürbar zur besseren Glykämiekontrolle bei. Besonders wichtig ist die Reduzierung des endokrin aktiven viszeralem Fettgewebe. Der Gewichtsverlust und die verbesserte Fitness wirken sich positiv

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auf die Mobilität bei übergewichtigen Patienten mit T2DM aus. Die NVL beschreibt als Orientierungsgröße eine Gewichtsabnahme von 5% bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 27 bis 35 kg/m² und eine Gewichtsabnahme von >10% bei einem BMI >35 kg/m². Der Erfolg bei der Gewichtsreduktion hängt entscheidend von der Pharmakotherapie ab.

Während SU und Insuline eine Gewichtszunahme begünstigen, führt Canagliflozin + Metformin zu einer signifikanten therapeutischen Gewichtsreduktion, was insbesondere bei übergewichtigen Patienten (BMI >30) eine hohe therapeutische Relevanz hat.

In Bezug auf die Gewichtsreduktion haben besonders Patienten im Alter <55 Jahre und einem BMI >30 aufgrund eines frühen Erkrankungsbeginns und der langen Diabetesdauer ein hohes Risiko für Folgeerkrankungen. Darüber hinaus wird das Risiko für Sekundärkomplikationen durch das Übergewicht und dem hiermit einhergehenden metabolischem Syndrom deutlich erhöht. Aus diesem Grund ist die optimale Versorgung dieser Subgruppe besonders relevant.

Blutdrucksenkung

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

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

Insulinunabhängiger Wirkmechanismus

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

Canagliflozin/Metformin FDC deckt den therapeutischen Bedarf bei Patienten, welche aufgrund einer Insulinresistenz bzw. geringer Insulinverfügbarkeit ein Arzneimittel mit einem neuartigen, *insulinunabhängigen* Wirkmechanismus benötigen und von einer gleichzeitigen Gewichtsabnahme sowie Blutdrucksenkung profitieren.

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

AWG A: Orale Zweifachtherapie mit Canagliflozin/Metformin FDC (zVT SU+ Metformin und zusätzliche aVT Sitagliptin+Metformin)

Patienten, deren Blutzucker unter Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann, erhalten als nächste Stufe in der Therapieeskalation SU (wenn dies nicht der Fall ist, ggf. DPP-4-Inhibitoren, aVT). Aufgrund des nachteiligen Wirkmechanismus der SU (Wirksamkeit abhängig von Insulinverfügbarkeit, erhöhtes Hypoglykämie-Risiko, Gewichtszunahme) besteht im AWG A ein therapeutischer Bedarf für Canagliflozin/Metformin FDC, welches diese Nebenwirkungen nicht aufweist. Andere verfügbare Therapieoptionen sind entweder nur noch in Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnungsfähig (Glitazone, Glinide), rufen gastrointestinale Nebenwirkungen hervor, die zu einer mangelnden Therapieadhärenz führt (Alpha-Glucosidasehemmer, GLP-1-Agonisten) oder sind auch von der Insulinverfügbarkeit abhängig (DPP-4-Inhibitoren). Neben den beschriebenen Nachteilen des SU kommt in Kombination mit Metformin eine möglicherweise erhöhte kardiovaskuläre Mortalität hinzu.

AWG B: Orale Dreifachtherapie mit Canagliflozin/Metformin FDC mit einem Sulfonylharnstoff (zVT Metformin+Humaninsulin)

Das AWG B schließt Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (vorbehandelt mit Metformin und SU) ein. Diese Patienten können mit einer oralen Dreifachkombination aus OAD oder einer Insulintherapie behandelt werden. Aufgrund der Nachteile bzw. des Nebenwirkungsprofils von Insulin (Gewichtszunahme, Hypoglykämien und komplexe Anwendung) ist diese Therapieform nicht für alle Patienten gleichermaßen geeignet. Es besteht ein therapeutischer Bedarf für Canagliflozin/Metformin FDC insbesondere bei Patienten, bei denen eine Insulintherapie aus berufsbedingten Gründen vermieden werden soll (z.B. Berufskraftfahrer), bei Patienten mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten, bei Patienten, bei denen eine weitere Gewichtszunahme und/oder Hypoglykämien unbedingt zu vermeiden sind oder bei Patienten, bei denen eine Insulintherapie aufgrund des HBA_{1c}-Wertes noch nicht notwendig ist.

AWG C: Canagliflozin/Metformin FDC als Kombinationstherapie mit Insulin (zVT Metformin+Humaninsulin)

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Canagliflozin/Metformin FDC	373.968-604.562
B	Canagliflozin/Metformin FDC + Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	34.344-55.521
C	Canagliflozin/Metformin FDC + Insulin	53.424-86.366

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber Kombinationstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Beträchtlich	373.968-604.562
A	Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber Kombinationstherapie Metformin+DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin)	gesamte GKV-Zielpopulation	Gering	373.968-604.562
B	Canagliflozin/Metformin FDC + Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Zusatznutzen nicht belegt	34.344-55.521
C	Canagliflozin/Metformin FDC + Insulin	gesamte GKV-Zielpopulation	Zusatznutzen nicht belegt	53.424-86.366

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Canagliflozin/Metformin FDC ^f	Vokanamet [®] 50 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 50 mg/ 1000 mg: 863,93 € Vokanamet [®] 150 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 150 mg/ 1000 mg: 1.262,47 €	Vokanamet [®] 50 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 50 mg/ 1000 mg: 323.082.174,24 € - 522.299.248,66 € Vokanamet [®] 150 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 150 mg/ 1000 mg: 472.123.380,96 € - 763.241.388,14 €
B	Canagliflozin/Metformin FDC ^f + Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	Vokanamet [®] 50 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 50 mg/ 1000 mg zzgl. Glimepirid: 933,56 - 1.056,16 € ^b Vokanamet [®] 150 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 150 mg/ 1000 mg zzgl. Glimepirid: 1.332,10 – 1.454,70 € ^b	Vokanamet [®] 50 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 50 mg/ 1000 mg zzgl. Glimepirid: 32.062.184,64€ - 58.639.059,36 € ^c Vokanamet [®] 150 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 150 mg/ 1000 mg zzgl. Glimepirid: 45.749.642,40 € - 80.766.398,70 € ^c
C	Canagliflozin/Metformin FDC ^f + Insulin	Vokanamet [®] 50 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 50 mg/ 1000 mg zzgl. Insulin: 1.417,06 € - 2.064,72 € ^d Vokanamet [®] 150 mg/ 850 mg Oder Vokanamet [®] 150 mg/ 1000 mg zzgl. Insulin: 1.815,60 € - 2.463,26 € ^d	Vokanamet [®] 50 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 50 mg/1000 mg zzgl. Insulin: 75.705.013,44 € - 178.321.607,52 € ^c Vokanamet [®] 150 mg/ 850 mg Oder Vokanamet [®] 150 mg/ 1000 mg zzgl. Insulin: 96.996.614,40 € - 212.741.913,16 € ^c

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
- b: Die Spanne beruht auf den unterschiedlichen Kosten für Glimperid 1 mg und 6 mg.
- c: Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten wird ermittelt durch Multiplikation der Jahrestherapiekosten von Canagliflozin/Metformin FDC + Glimperid 1 mg mit der Untergrenze der GKV-Zielpopulation. Für die Obergrenze werden Canagliflozin/Metformin FDC + Glimperid 6 mg mit der Obergrenze der GKV-Zielpopulation multipliziert.
- d: Die Kosten werden berechnet mit einer gemäß Fachinformation berechneten Spanne basierend auf einem durchschnittlichen Insulinbedarf von 0,5-1 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht und Tag bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg.
- e: Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten wird ermittelt durch Multiplikation der minimalen Jahrestherapiekosten von Canagliflozin/Metformin FDC + Insulin mit der Untergrenze der GKV-Zielpopulation. Für die Obergrenze werden die maximalen Jahrestherapiekosten von Canagliflozin/Metformin FDC + Insulin mit der Obergrenze der GKV-Zielpopulation multipliziert.
- f: Canagliflozin/Metformin FDC entspricht Vokanamet®.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Vokanamet® 50 mg/ 850 mg oder Vokanamet® 50 mg/ 1000 mg: 430.849.372,32 – 759.259.915,54 €
Vokanamet® 150 mg/ 850 mg Oder Vokanamet® 150 mg/ 1000 mg: 614.869.637,76 – 1.056.749.700,00 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Canagliflozin/Metformin FDC ^b gegenüber Kombinationstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Vokanamet [®] 50 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 50 mg/ 1000 mg: 863,93 € Vokanamet [®] 150 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 150 mg/ 1000 mg: 1.262,47 €	Vokanamet [®] 50 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 50 mg/ 1000 mg: 323.082.174,24 € - 522.299.248,66 € Vokanamet [®] 150 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 150 mg/ 1000 mg: 472.123.380,96 € - 763.241.388,14 €
A	Canagliflozin/Metformin FDC ^b gegenüber Kombinationstherapie Metformin+DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin)	gesamte GKV-Zielpopulation	Vokanamet [®] 50 mg/850 mg oder Vokanamet [®] 50 mg/1000 mg: 863,93 € Vokanamet [®] 150 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 150 mg/ 1000 mg: 1.262,47 €	Vokanamet [®] 50 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 50 mg/ 1000 mg: 323.082.174,24 € - 522.299.248,66 € Vokanamet [®] 150 mg/ 850 mg oder Vokanamet [®] 150 mg/ 1000 mg: 472.123.380,96 € - 763.241.388,14 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Canagliflozin/Metformin FDC entspricht Vokanamet [®] .				

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Vokanamet® 50 mg/ 850 mg oder Vokanamet® 50 mg/ 1000 mg: 323.082.174,24 € - 522.299.248,66 €
Vokanamet® 150 mg/ 850 mg oder Vokanamet® 150 mg/ 1000 mg: 472.123.380,96 € - 763.241.388,14 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber Kombinations-therapie Metformin+Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Metformin + Glimepirid 1 mg: 136,73 € Metformin + Glimepirid 6 mg: 259,33 €	Metformin + Glimepirid 1 mg: 51.132.644,64 € - 82.661.762,26€ Metformin + Glimepirid 6 mg: 96.981.121,44 € - 156.781.063,46€
A	Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber Kombinations-therapie Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid)	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Metformin + Glibenclamid 1,75 mg: 99,10 € Metformin + Glibenclamid 10,5 mg: 164,09 €	Metformin + Glibenclamid 1,75 mg: 37.060.228,80 € - 59.912.094,20 € Metformin + Glibenclamid 10,5 mg: 61.364.409,12 € - 99.202.578,58 €
A	Canagliflozin/Metformin FDC gegenüber Kombinations-therapie Metformin+DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin)	Metformin + Sitagliptin	Patienten, für die eine Behandlung mit SU nicht in Frage kommt: gesamte GKV-Zielpopulation ^d	Sitagliptin/Metformin: 655,30 €	Sitagliptin/Metformin: 245.061.230,04€ - 296.169.478,60€
B	Canagliflozin/Metformin FDC + Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	Metformin+Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte GKV-Zielpopulation	620,23-1.267,89 € ^b	21.301.179,12-70.394.520,69 € ^b
C	Canagliflozin/Metformin FDC + Insulin	Humaninsulin (NPH-Insulin)+Metformin	Patienten, die für eine Metformin-Behandlung infrage kommen ^c	620,23-1.267,89 € ^b	33.135.167,52 € – 109.502.587,74 € ^b
C	Canagliflozin/Metformin FDC + Insulin	Humaninsulin (Mischinsulin im Verhältnis 30/70)	Patienten, bei denen Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist ^c	553,13 € - 1.200,79 € ^b	29.550.417,12 € - 103.707.429,14 € ^b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

c: Da diese beiden Populationen nicht voneinander abgrenzbar sind, wurde für die Berechnung der Kosten für beide Vergleichstherapien die gesamte GKV-Zielpopulation zugrunde gelegt.

d: Die Größe dieser Patientengruppe ist auf Grund ihrer Heterogenität und des Fehlens von belastbaren Daten nicht genau bestimmbar. Zur Darstellung der Kosten wurde deshalb die gesamte Zielpopulation zugrunde gelegt. Infolgedessen ist von einer Überschätzung der Prävalenz und Kosten dieser Zielpopulation auszugehen.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Eine Erhöhung der Vokanamet®-Dosis von 50 mg auf 150 mg Canagliflozin sollte bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder bei anderen Patienten, bei denen die initiale Canagliflozin-induzierte Diurese ein Risiko dargestellt, mit Vorsicht erfolgen. Bei Vorliegen eines nachgewiesenen Volumenmangels wird empfohlen, diesen vor Beginn der Therapie mit Vokanamet® zu korrigieren.

Wenn Vokanamet® als Kombinationstherapie mit Insulin oder einem Insulinsekretagon (z. B. einem Sulfonylharnstoff) angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder des Insulinsekretagogons in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

Vokanamet® sollte zweimal täglich, jeweils zu einer Mahlzeit, eingenommen werden, um gastrointestinale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Metformin zu reduzieren. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt werden. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese eingenommen werden, sobald es dem Patienten auffällt. Für den Fall, dass die nächste Dosis in Kürze ansteht, sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.

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

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

Vokanamet® darf bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder CrCl < 60 ml/min) nicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 60 ml/min/1,73 m² bis < 90 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatininclearance (CrCl) von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion besonders hoch ist, sollte Vokanamet® bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Insbesondere bei älteren Patienten sind regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen. Das Risiko eines Volumenmangels im Zusammenhang mit Canagliflozin sollte beachtet werden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

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