Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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 3B

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, zusätzlich zu Diät und Bewegung, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit einem Sulfonylharnstoff (SU) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

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

Stand: 13.08.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen **3**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 52
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 58
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 61
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 62
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 63
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 72
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 72
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 76
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 84
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 95
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 99
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation 99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 108
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 109
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 110
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 119
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 120
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 120

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 58
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 62
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 73
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 75
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 77
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 81
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 86
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 88
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) 90
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 91

Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen

Tabelle 3-A: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet) 10
Tabelle 3-B: Manifestationsfördernde Faktoren des Typ 2-Diabetes mellitus (BÄK et al., 2014) 15
Tabelle 3-C: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus (BÄK et al., 2014) 17
Tabelle 3-D: Therapeutische Zielgrößen für erwachsene Diabetiker (nach (AkdÄ, 2009a)) .. 34
Tabelle 3-E: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes-mellitus (nach (BÄK et al., 2014)) 35
Tabelle 3-F: Überblick über Vorteile und Nachteile gegenwärtig verfügbarer T2DM-Therapeutika (modifiziert nach ADA/EASD Position-Statement (Inzucchi et al., 2012)) 49
Tabelle 3-G: Prävalenz von T2DM in Deutschland in unterschiedlichen Quellen 53
Tabelle 3-H: Erwartete Entwicklung der Diabetesprävalenz in Deutschland 57
Tabelle 3-I: Anzahl der T2DM-Patienten in der Auswertungsgruppe nach Therapielinie im Jahr 2011 nach (Sittig und Friedel, 2013) 59
Tabelle 3-J: Kombinationstherapie auf Basis von Metformin und Sulfonylharnstoffderivaten (ohne Insulin) im Jahr 2011 nach (Sittig und Friedel, 2013) 60
Tabelle 3-K: Labordiagnostik – Kosten der Einzelleistungen 88
Tabelle 3-L: Hinweise auf mäßige bis schwere Niereninsuffizienz und Anwendung von Schleifendiuretika in den Krankenkassendaten von (Sittig und Friedel, 2013) 93

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus (BÄK et al., 2014) ... 16

Abbildung 2: Renale Glucose-Rückresorption in Gesunden (A) und T2DM-Patienten (B) (Rothenberg et al., 2010) ... 18

Abbildung 3: Schematische Darstellung der erhöhten renalen Glucoseschwelle bei Diabetikern (rot) im Vergleich mit gesunden Erwachsenen (orange) und des Effekts der SGLT-2-Inhibition (gelb). ... 19

Abbildung 4: Hazard Ratios für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen in Abhängigkeit vom kategorisierten mittleren HbA_{1c}-Wert. ... 21

Abbildung 5: Auffällige Befunde und Risikofaktoren im Disease-Management-Programm der KV Nordrhein 2010 (modifiziert nach (Hagen et al., 2011)) ... 22

Abbildung 6: Verteilung der direkten Kosten in Prozent für T2DM-Patienten im Jahr 1999 in der Europäischen Union (EU) (CODE-2 Studie aus EU inkl. Deutschland, (Jönsson, 2002)) ... 23

Abbildung 7: Intensive antihyperglykämische Therapie reduziert das Erkrankungsrisiko für Diabetes-assoziierte Komplikationen über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren im Vergleich zu konventioneller Therapie (Diät, (Holman et al., 2008)). ... 25

Abbildung 8: Anti-hyperglykämische Therapie bei Typ-2-Diabetes (aus (Inzucchi et al., 2012)) ... 27

Abbildung 9: Therapiealgorithmus Medikamentöse Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus (aus (BÄK et al., 2014)) ... 29

Abbildung 10: Therapiealgorithmus AACE ... 31

Abbildung 11: Wirkmechanismus von Canagliflozin ... 51

Abbildung 12: Schätzung der Anzahl der T2DM-Patienten in den beobachteten Alters- und Geschlechtsgruppen bezogen auf Deutschland, basierend auf der ermittelten alters- und geschlechtsstandardisierten Prävalenz in Kassendaten und der offiziellen Bevölkerungsstatistik für das Jahr 2008 (modifiziert nach (Wilke et al., 2013)). ... 55

Abbildung 13: Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet B Canagliflozin/Metformin FDC + Sulfonylharnstoff (SU) ... 61

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,5-AG	1,5-Anhydroglucitol
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	American Diabetes Association
AG	Anhydroglucitol
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärztekammer
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMI	Body Mass Index
CrCl	Kreatinin-Clearance
DDD	Defined Daily Dose (tägliche Erhaltungsdosis)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGIM	Deutsche Gesellschaft für innere Medizin
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
FDC	Fixed dose combination (Fixkombination)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP1	Glucagon-like Peptide-1
GLUT	Glucosetransporterprotein
HbA_{1c}	glykiertes Hämoglobin
HDL-C	High-density-Lipoprotein-Cholesterin
ICD	International Classification of Diseases
IDF	International Diabetes Federation
I.E.	Internationale Einheit
LDL-C	Low-density-Lipoprotein-Cholesterin

NPG	Nüchternplasma Glucose
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
PJ	Patienten-Jahre
PG	Plasmaglukose
P-gp	P-Glykoprotein
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-1/2	Natrium-Glucose-Cotransporter-1/2
SU	Sulfonylharnstoff
T1/2DM	Typ-1/2-Diabetes mellitus
UGE	Urinary glucose excretion (renale Glukose-Exkretion)
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
oGTT	Oraler Glucose-Toleranz-Test
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

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

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

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Vokanamet® ist eine fixe Kombination aus zwei oral einzunehmenden blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit unterschiedlichen, sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen: Canagliflozin, ein Inhibitor des SGLT-2-Transporters (Natrium-Glucose-Cotransporter-2) und Metformin, ein Mitglied der Klasse der Biguanide.

Gemäß Fachinformation wird Vokanamet® als Canagliflozin/Metformin Fixkombination (FDC) angewendet

bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ 2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (A.1), bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten (A.2).

- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (B und C) (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Im vorliegenden Nutzendossier wurden die Anwendungsgebiete basierend auf der Vokanamet® Fachinformation und auf Basis der Ergebnisse des Beratungsgespräches beim Gemeinsamen-Bundesausschuss (G-BA) (G-BA., 2012) von Janssen-Cilag wie folgt aufgeteilt (Tabelle 3-A):

Tabelle 3-A: 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)	• Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <u>Zusätzliche alternative Vergleichstherapie:</u>[b] • 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
FDC: Fixed dose Combination; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-like Peptide-1

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 Sulfonylharnstoff, bei Patienten, bei denen der Blutzucker durch Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit einem Sulfonylharnstoff 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 den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

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 GBA 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) verordnungsfähig (G-BA, 2010) (G-BA., 2012), eine Kombinationstherapie mit Glitazonen ist daher nicht Gegenstand dieses Dossiers.

Im vorliegenden Modul zum AWG B (orale Dreifachtherapie, Canagliflozin/Metformin FDC mit einem Sulfonylharnstoff) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Einklang mit den Vorgaben des G-BA (G-BA., 2012):

Metformin+Humaninsulin.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie" hat am 15. Februar 2012 unter der Beratungsanforderung/Vorgangsnummer 2011-B-041 für Canagliflozin als

Monosubstanz stattgefunden. Darin wurde als zVT für „Canagliflozin + Sulfonylharnstoff + Metformin“ Metformin+Humaninsulin benannt (G-BA., 2012).

Für Canagliflozin FDC fand kein weiteres Beratungsgespräch statt. Es wird dem Vorschlag der Beratung von Canagliflozin als Monosubstanz analog für Canagliflozin/Metformin FDC gefolgt.

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

Im Beratungsgespräch wurde vom G-BA die zVT Metformin+Humaninsulin zur Kombinationstherapie Canagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff benannt.

Diesem Vorschlag wird auch analog für die Canagliflozin/Metformin FDC gefolgt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

[1] Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April. 2014. Janssen-Cilag International NV.

[2] G-BA. 2010. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni 2010. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

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

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Typ 2 Diabetes mellitus

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

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

Ein schleichend einsetzendes Nachlassen der Insulinwirkung bis hin zur ausgeprägten Insulinresistenz, oft in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion und damit einhergehend mit einem relativen Insulinmangel, führen zu einer chronischen Hyperglykämie, die über lange Zeiträume unbemerkt bleiben kann. Dabei bleibt die allgemeine Stoffwechselsituation zunächst stabil, zumindest bis schließlich durch ein ausgeprägtes Insulinsekretionsversagen der Blutzuckerstoffwechsel soweit entgleist, dass spürbare Symptome auftreten. T2DM-Patienten leiden häufig unter einer Reihe allgemeiner Symptome wie Müdigkeit, Antriebsarmut, Kraftlosigkeit, Juckreiz, Gewichtsverlust und erhöhtem Durst. Ein wichtiger pathophysiologischer Faktor bei der Entstehung bzw. Aufrechterhaltung des T2DM ist der veränderte Glucosetransport in der Niere. Dabei ist die Rückresorption von Glucose im proximalen Tubulus der Nierenschleife durch eine Erhöhung der renalen Glucoseschwelle gesteigert. Mechanistisch entsteht dies u. a. durch eine Vermehrung der SGLT-2-Rezeptoren in der Niere (endoluminale SGLT-2-Erhöhung) (Rahmoune et al., 2005; Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Als Folge der chronischen Hyperglykämie entwickeln Typ 2-Diabetiker im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine erhöhte Mortalität und Morbidität aufgrund verschiedener mikro-

und makroangiopathischer Folgeerkrankungen (Matthaei et al., 2009). Typische Komplikationen entstehen durch die Mikroangiopathie an den Augen, den Nieren und dem peripheren Nervensystem und als Folge der Makroangiopathie am Herzen, dem Gehirn und den Extremitäten (AkdÄ, 2009a).

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

Verschiedene Risikofaktoren begünstigen die Manifestation des T2DM, wobei als Hauptursache das metabolische Syndrom und die damit verbundene Adipositas zu sehen ist. Weitere Risikofaktoren sind ein höheres Lebensalter, eine familiäre Vorbelastung sowie Rauchen, Bewegungsarmut und eine fettreiche Ernährung (AkdÄ, 2009a). Daher wird bei Diagnose des T2DM zunächst eine Therapie in Form von Diät und Bewegung empfohlen, bevor eine Therapie mit Antidiabetika eingeleitet wird (AkdÄ, 2009a; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2014). Neben der Reduzierung der Blutglucosewerte (und dadurch Verminderung der sogenannten Glukotoxizität) sind auch Gewichtsreduktion und damit die Reduzierung der Adipositas sowie die Behandlung der Begleiterkrankungen essentiell (Matthaei et al., 2009).

Tabelle 3-B: Manifestationsfördernde Faktoren des Typ 2-Diabetes mellitus (BÄK et al., 2014)

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

* Merkmal nur in Definition der World Health Organization (WHO)

Diagnose

Zur klinischen Diagnose eines T2DM sieht die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) den in Abbildung 1 dargestellten Algorithmus in Verbindung mit einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchungen (Tabelle 3-B) vor. Dabei soll einerseits das Vorliegen einer Glucosestoffwechselstörung und deren mögliche Ätiologie abgeklärt werden. Gleichzeitig

sollen aber auch möglicherweise vorliegende Begleit- und Folgekrankheiten bzw. deren Risikofaktoren erkannt werden (BÄK et al., 2014).

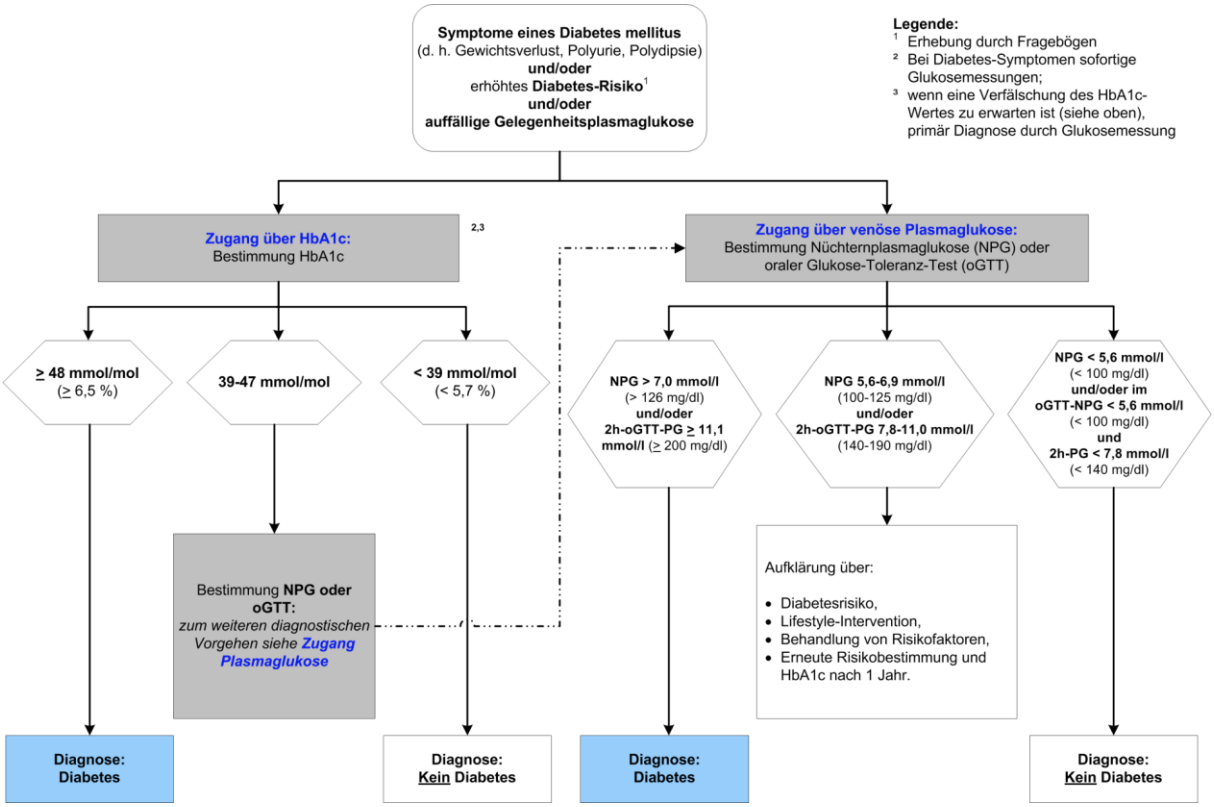


Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus (BÄK et al., 2014)

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

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

Ein HbA_{1c}-Wert von ≥6,5% (48 mmol/mol) oder alternativ ein NPG-Wert von >7,0 mmol/l (>126 mg/dl) und/oder ein postprandialer Blutzucker bzw. Plasmaglucose (PG) -Wert ≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl) zwei Stunden nach oralem Glucosestimulus (2h-oGTT-PG) erfüllen nach den Kriterien der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus die Bedingungen zur Diagnose (Abbildung 1). Die Leitlinie betont die Wichtigkeit der Erhebung

von Blutzuckerwerten nach qualitätskontrollierten Labormethoden zur Diagnose eines Diabetes, empfiehlt aber auch die PG-Selbstmessung durch den Patienten in bestimmten Situationen wie spezifischen Krankheitsstadien (z. B. Neudiagnose), Therapiephasen (z. B. Therapieeskalation), Therapieformen (Insulintherapie, Sulfonylharnstoff-Therapie) oder bei zusätzlichen Erkrankungen oder Interventionen (z. B. Infektionen, Operationen(BÄK et al., 2014)).

Tabelle 3-C: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus (BÄK et al., 2014)

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

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

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

und GLUT 1) in das Interstitium transportiert. Überschreitet die filtrierte Glucosemenge die maximale Rückresorptionskapazität der Niere bzw. die Kapazität der SGLT-Transportproteine, kommt es zur Glucosurie. Bei Gesunden liegt die renale Glucoseschwelle bei einer Serumglucosekonzentration von ca. 10 mmol/l (180 mg/dl) (Wright, 2001).

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

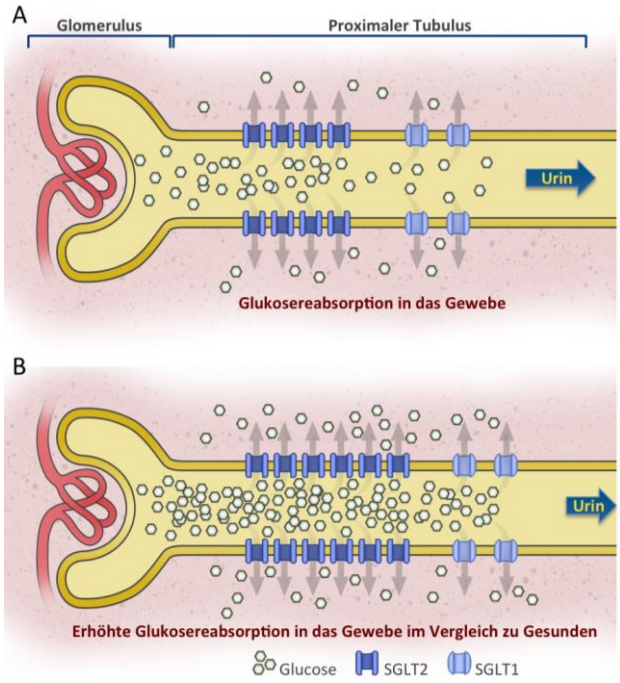


Abbildung 2: Renale Glucose-Rückresorption in Gesunden (A) und T2DM-Patienten (B) (Rothenberg et al., 2010)

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

(A) Bei Gesunden wird Glucose aus dem Primärfiltrat durch SGLT-2 und SGLT-1 vollständig rückresorbiert. Ab einer bestimmten Konzentration (ca. 180 mg/dl Glucose) ist die maximale Rückresorptionskapazität erreicht („renale Glucoseschwelle“) und Glucose wird mit dem Urin ausgeschieden.
(B) Bei T2DM-Patienten führt eine gesteigerte Expression von SGLT-2 im tubulären Epithel zu einer erhöhten Glucose-Rückresorption in das Nierengewebe: die renale Glucoseschwelle ist erhöht und mehr Glucose, und damit Energie, wird im Körper zurückgehalten.

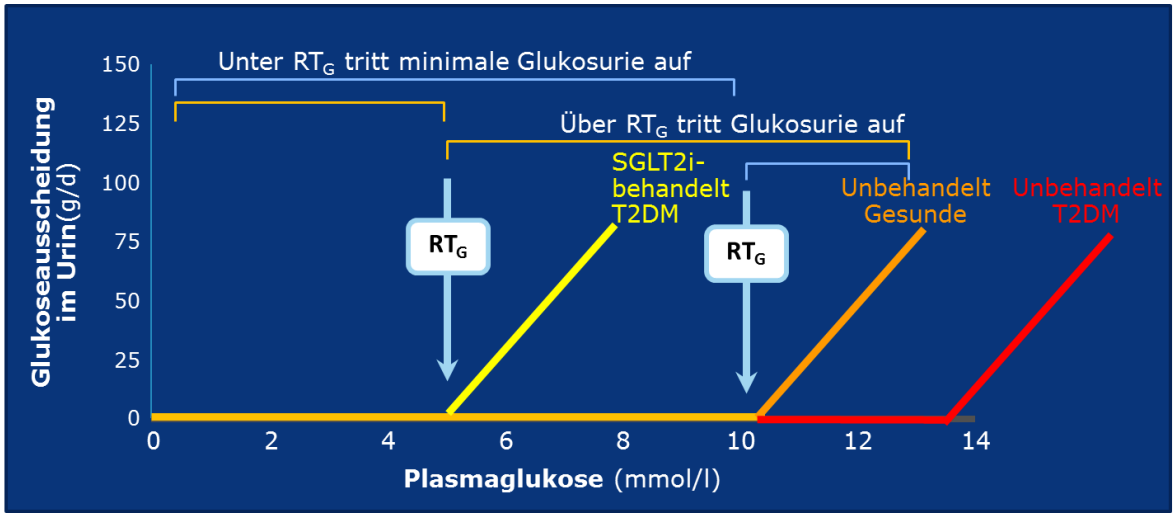


Abbildung 3: Schematische Darstellung der erhöhten renalen Glucoseschwelle bei Diabetikern (rot) im Vergleich mit gesunden Erwachsenen (orange) und des Effekts der SGLT-2-Inhibition (gelb).

Quelle: Adaptiert nach (Wright, 2001; Polidori et al., 2010; DeFronzo et al., 2012)

RTG: Renale Glucoseschwelle; SGLT: Sodium/Glucose Cotransporter; T2DM: Typ 2-Diabetes-mellitus

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

Mortalität und Morbidität:

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

Bei der Mikroangiopathie kommt es zu Durchblutungsstörungen der kleinen arteriellen Blutgefäße, wodurch verschiedene Organe geschädigt werden können. Im Einzelnen sind dies die Augen, speziell die Netzhaut (diabetische Retinopathie), die Nieren (diabetische Nephropathie) und die peripheren Nerven (Neuropathie). Makrovaskuläre diabetische Komplikationen treten als kardiovaskuläre (Myokardinfarkt) oder zerebrovaskuläre (Schlaganfall) Zwischenfälle auf. Als weitere Form tritt die periphere arterielle Verschlusskrankheit, hauptsächlich in den unteren Extremitäten, auf. Die reduzierte Durchblutung führt in der Folge zu einer verminderten Wundheilung und einer verstärkten

Infektionsneigung der betroffenen Gliedmaßen (Frykberg et al., 2006). In Verbindung mit peripheren Sensibilitätsstörungen entwickeln sich daraufhin diabetische Ulzerationen („Diabetischer Fuß“). Diese können so umfangreich werden, dass eine Amputation des Fußes notwendig wird. Ungefähr 60–70% aller Amputationen in Deutschland werden auf Komplikationen im Zusammenhang mit Diabetes zurückgeführt (Morbach et al., 2008). Typ 2-Diabetiker haben ein um 1,5- bis 4-fach gesteigertes Risiko einen Schlaganfall zu erfahren und ein entsprechend erhöhtes Risiko daran zu sterben oder an Begleiterkrankungen wie Demenz zu leiden (Beckman et al., 2002). Wie in der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) nachgewiesen wurde, korrelieren diese Risiken direkt mit dem HbA_{1c}-Wert des Patienten (Abbildung 4, (Stratton et al., 2000)).

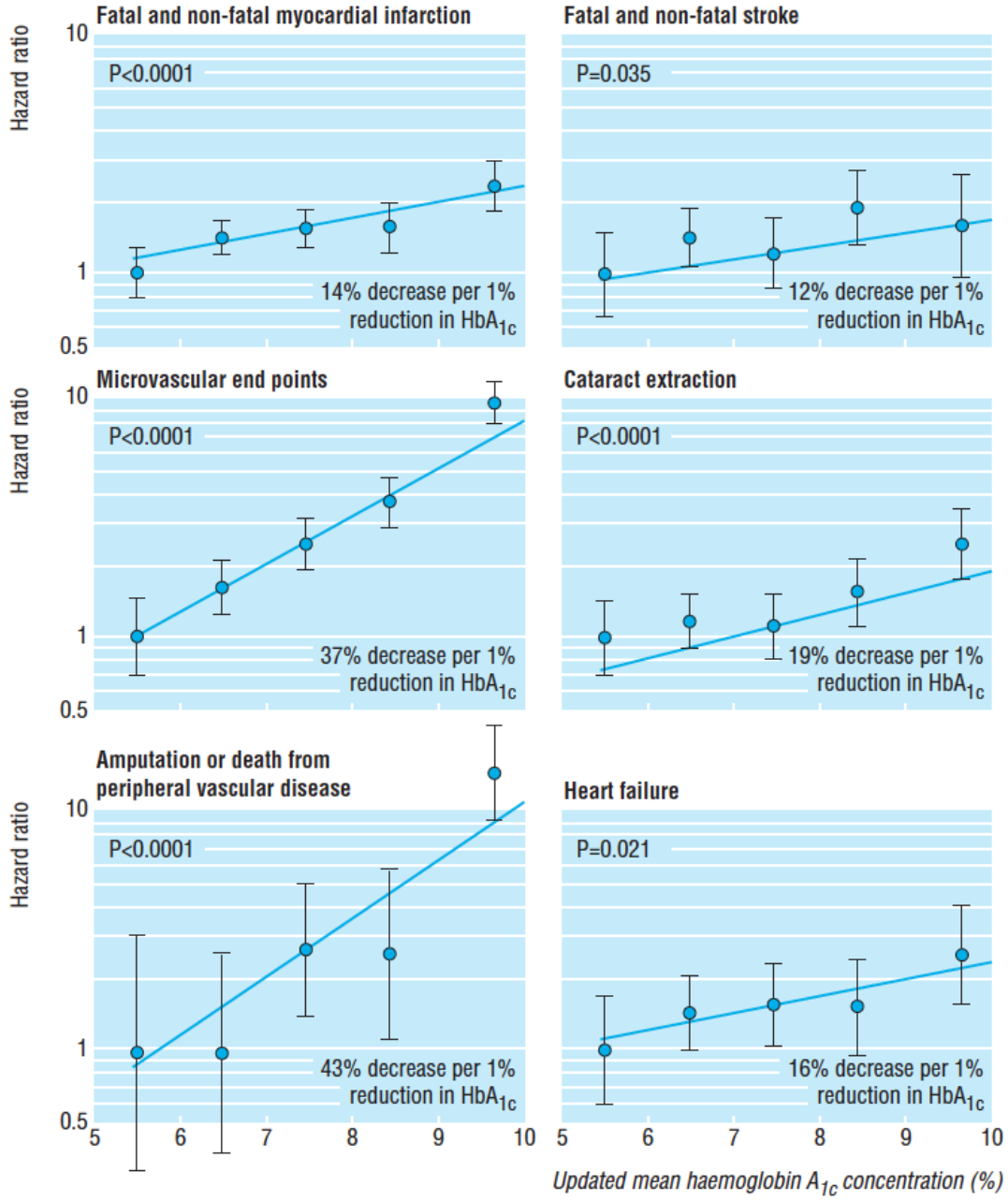


Abbildung 4: Hazard Ratios für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen in Abhängigkeit vom kategorisierten mittleren HbA_{1c}-Wert.

Risiko-Quotienten (Hazard Ratios) und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle zur Abschätzung des Zusammenhangs von mittlerem HbA_{1c}-Wert und Myokardinfarkt, Schlaganfall, mikrovaskulären Endpunkten, Kataraktoperationen, Beinamputationen oder tödlich verlaufenden peripheren Gefäßerkrankungen. Referenzkategorie (Hazard Ratio=1,0) ist HbA_{1c}<6%. Daten korrigiert für Alter bei Diagnose, Geschlecht, Ethnie, Rauchen, Albuminurie, systolischer Blutdruck, High-density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) und Triglycerid-Werte (Stratton et al., 2000).

Körpergewicht und Blutdruck

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

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

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

BMI: Body-Mass-Index; w: weiblich; m: männlich

Die Bedeutung des Körpergewichtes spiegelt sich auch in der Aufmerksamkeit wider, die diesem Risikofaktor bei aktuellen Behandlungsempfehlungen zukommt: sowohl die American Diabetes Association (ADA) als auch die European Association for the Study of Diabetes (EASD) heben seine Bedeutung für wichtige patientenrelevante Parameter wie Morbidität, Mortalität und Lebensqualität hervor (Inzucchi et al., 2012) und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) untersucht und bewertet Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu diesem Thema (IQWiG, 2012). Folglich konzentriert sich die Entwicklung der Behandlungsprogramme auf Ansätze, die diese Problematik berücksichtigen. Neben Lebensstilveränderungen, die den Patienten zur Umstellung der Ernährung, Gewichtsabnahme und Bewegung anhalten, werden neue, oral zu verabreichende blutzuckersenkende Wirkstoffe benötigt, die Patienten, im Gegensatz zu gebräuchlichen Wirkstoffen wie z. B. Sulfonylharnstoffen oder DPP-4-Inhibitoren, bei der Gewichtsabnahme

therapeutisch unterstützen und durch eine Beta-Zell-unabhängigen Wirkmechanismus einen günstigen Einfluss auf die Bewahrung der Insulinsekretion und den Blutdruck besitzen.

Typ 2-Diabetes mellitus und Krankheitslast

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

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

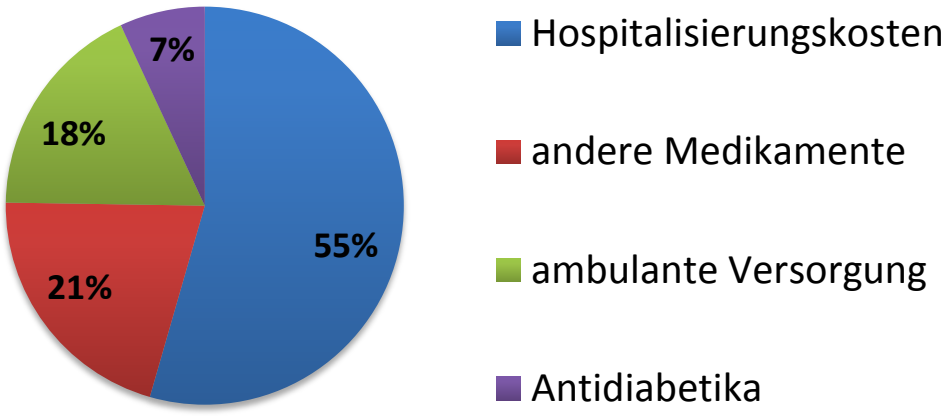


Abbildung 6: Verteilung der direkten Kosten in Prozent für T2DM-Patienten im Jahr 1999 in der Europäischen Union (EU) (CODE-2 Studie aus EU inkl. Deutschland, (Jönsson, 2002))

Eine wichtige Rolle spielt bei der Betrachtung der im Zusammenhang mit Diabetes entstehenden Kosten auch das Übergewicht der Patienten. So entstehen durch Adipositas weitere Zusatzkosten bei T2DM-Patienten. Diese wurden im Rahmen einer Krankenkassendatenanalyse für Deutschland belegt (Lengerke et al., 2010). Systematische

Literaturrecherchen zeigen ebensolche Ergebnisse auch in anderen europäischen Ländern (von Lengerke und Krauth, 2011). Als ein weiterer kostentreibender Faktor wurde erhöhter Blutdruck im Zusammenhang mit metabolischen Syndrom und T2DM identifiziert (Wille et al., 2011).

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

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

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

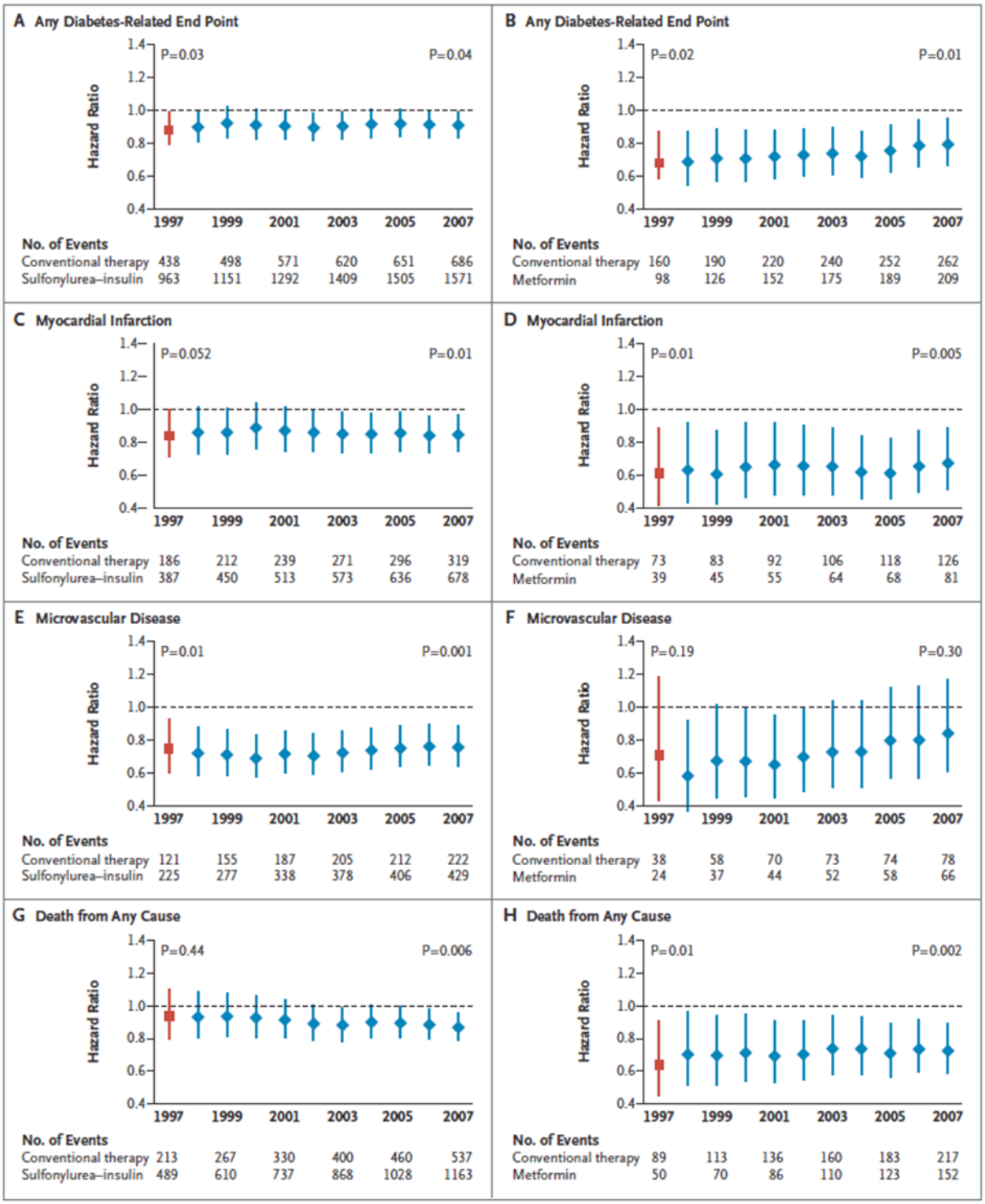


Abbildung 7: Intensive antihyperglykämische Therapie reduziert das Erkrankungsrisiko für Diabetes-assoziierte Komplikationen über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren im Vergleich zu konventioneller Therapie (Diät, (Holman et al., 2008)).

(A), (C), (E) und (G) Sulfonylharnstoff oder Insulin-Gruppe; (B), (D), (F) und (H) Metformin-Gruppe; vertikale Balken: 95% Konfidenzintervalle.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass insbesondere hinsichtlich der mikrovaskulären Komplikationen eine langfristig verbesserte Blutzuckerkontrolle (gemessen anhand des HbA_{1c}-Wertes) signifikante Vorteile bringt (Ohkubo et al., 1995; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a; Stratton et al., 2000; Patel et al., 2008) was auch nachdrücklich durch das ADA/EASD-Position Statement bestätigt wird (Inzucchi et al., 2012).

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

Zielpopulation

Gemäß Fachinformation wird Vokanamet® als Canagliflozin/Metformin FDC angewendet

bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ 2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (A.1), bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten (A.2).

- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (B und C) (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Im vorliegenden Modul zum AWG B „Canagliflozin/Metformin FDC mit einem Sulfonylharnstoff" wird eine Patientenpopulation betrachtet, deren Blutzucker in der Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert wird.

Als Zielpopulation ergibt sich daraus eine Gruppe von Patienten, die mit der Kombinationstherapie aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend behandelt sind, für die eine Behandlung mit Insulin aus bestimmten Gründen nicht in Frage kommt und die statt dessen ein weiteres orales Antidiabetikum anwenden. Die Größe der Zielpopulation wird deshalb aus der Zahl aller Patienten, die mit einer Kombination aus Metformin, einem Sulfonylharnstoff und einem weiteren oralen Antidiabetikum behandelt werden, abgeleitet.

Tripletherapie in den Leitlinien

Laut ADA/EASD-Positionspapier aus dem Jahr 2012 (Inzucchi et al., 2012) haben einige Studien gezeigt, dass es vorteilhaft sein kann, eine Zweifach-Kombination, die das glykämische Ziel nicht oder nicht mehr erreicht, um einen dritten Nicht-Insulin-Wirkstoff zu ergänzen. Bei einer derartigen Dreifachkombination sollten soweit verfügbar Wirkstoffe mit

sich ergänzenden Wirkmechanismen verwendet werden, um einen möglichst großen blutzuckerkontrollierenden Effekt zu erzielen. Insgesamt wird in dem Positionspapier eine patientenindividuelle Vorgehensweise empfohlen, die im Rahmen der Dreifachtherapie u.a. sowohl die Kombination Metformin+SU mit DPP-4-Inhibitoren oder einem GLP1-Agonisten als auch mit Insulin gleichwertig zulässt (Abbildung 8). Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Positionspapieres war kein SGLT-2-Inhibitor zugelassen, daher fand diese neue Substanzklasse damals noch keine Berücksichtigung. Es ist zu vermuten, dass bei einer Neuauflage eine entsprechende Aufnahme der SGLT-2-Inhibitoren in den Algorithmus vorgenommen wird.

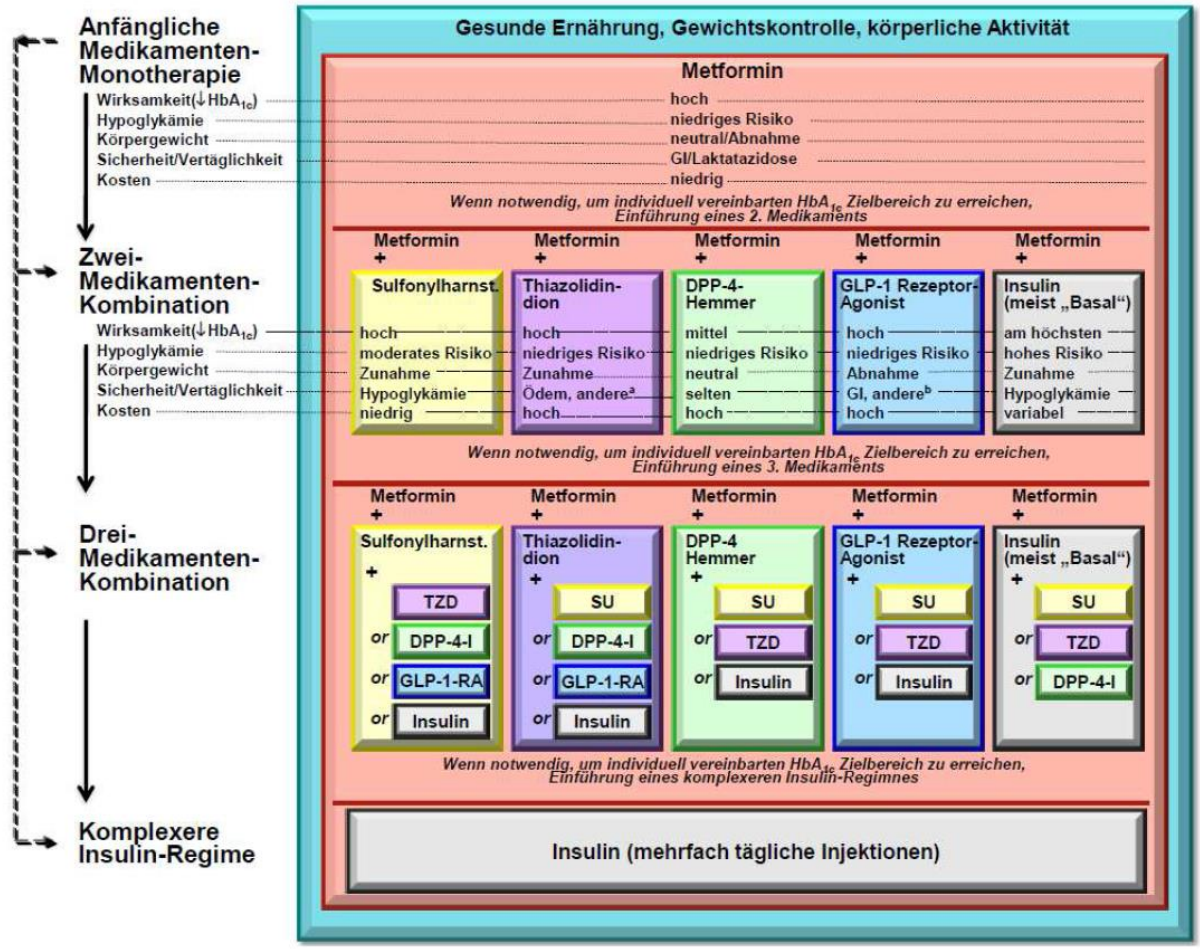


Abbildung 8: Anti-hyperglykämische Therapie bei Typ-2-Diabetes (aus (Inzucchi et al., 2012))

DPP-4-i: DPP-4-Inhibitor; Fx: Knochenfraktur, GI: gastrointestinal, GLP-1-RA: GLP-1-Rezeptoragonist, HF: Herzversagen (Heart Failure), SU: Sulfonylharnstoff (SulfonylUrea)

Nach integriertem Therapiealgorithmus (Abbildung 9, (BÄK et al., 2014)) der NVL wird in dieser Therapiesituation einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle unter oraler Zweifachtherapie die Umstellung auf eine Insulin-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie mit Insulin und einem oralen Antidiabetikum, bevorzugt Metformin, empfohlen. Die Anwendung eines weiteren oralen Antidiabetikums in Dreifachkombination

kann laut Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) u. a. aufgrund der fehlenden Evidenz durch Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten nicht empfohlen werden (BÄK et al., 2014). Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für innere Medizin (DGIM) bemängeln zwar ebenfalls die fehlende Evidenz, dennoch können laut DDG/DGIM orale Dreifachkombinationen wünschenswert und sinnvoll sein, insbesondere wenn sie keine hypoglykämisierende Substanzen enthalten (BÄK et al., 2014).

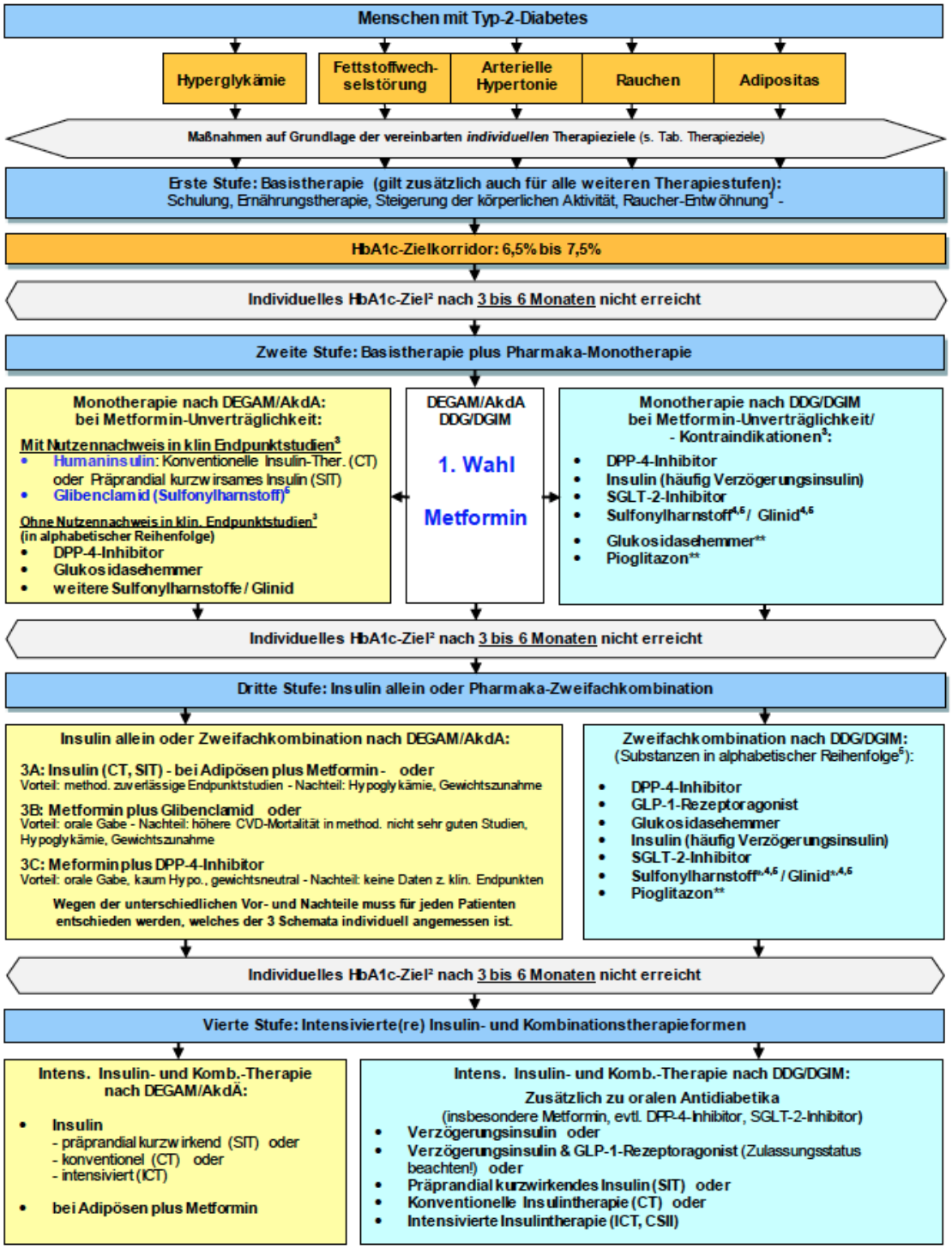


Abbildung 9: Therapiealgorithmus Medikamentöse Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus (aus (BÄK et al., 2014))

AkDÄ: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft; CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-like Peptide-1; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin ; SGLT-2: Sodium/Glucose Cotransporter-2

Aber auch in der NVL wird eine patientenzentrierte Therapieplanung empfohlen (BÄK et al., 2014). Eine Insulintherapie ist mit regelmäßigen subkutanen Applikationen und Blutzuckerselbstkontrollen verbunden, führt über therapierelevante Zeiträume zur Gewichtszunahme und birgt ein erhöhtes Hypoglykämierisiko, was insbesondere bei Patienten, bei denen eine Insulintherapie aus berufsbedingten Gründen vermieden werden soll (z. B. LKW-Fahrer), bei der Therapieentscheidung mit bedacht werden muss. So kann es für bestimmte Patientenpopulationen durchaus von Vorteil sein, eine Therapie mit drei oralen Antidiabetika durchzuführen, wenn z. B wie beschrieben Hypoglykämien oder eine weitere Gewichtszunahme als negative Begleiteffekte einer Insulintherapie die Vorteile der guten Blutzuckerkontrolle aufzuwiegen drohen. Deutlich wird das auch in den entsprechenden Vor- und Nachteilen der Insulintherapie, die auf Stufe drei der NVL von der AkdÄ und der DGIM aufgeführt werden (BÄK et al., 2014).

In der fixen Kombination von Canagliflozin und Metformin sind zwei unterschiedliche Wirkprinzipien enthalten, die sich in ihrer antihyperglykämischen Wirkung addieren ohne das intrinsische Risiko für Hypoglykämien zu erhöhen. Somit wäre eine (orale) Dreifachkombination ohne Insulin mit der Kombination Canagliflozin mit Metformin auf patientenindividueller Basis gemäß NVL für bestimmte Patientengruppen möglich und sinnvoll (siehe Erläuterung zu „Definition der Patientengruppe die für eine (orale) Tripletherapie in Frage kommt“).

Die American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) hat im Juni 2013 in ihrem Therapiealgorithmus die Dreifachtherapie (Tripletherapie) als festen Bestandteil aufgeführt (Abbildung 10). Die HbA_{1c}-Grenze, bei deren Überschreiten für den Patienten eine Insulintherapie angezeigt ist, wird bei einem HbA_{1c}-Wert >9 gesehen (Garber et al., 2013).

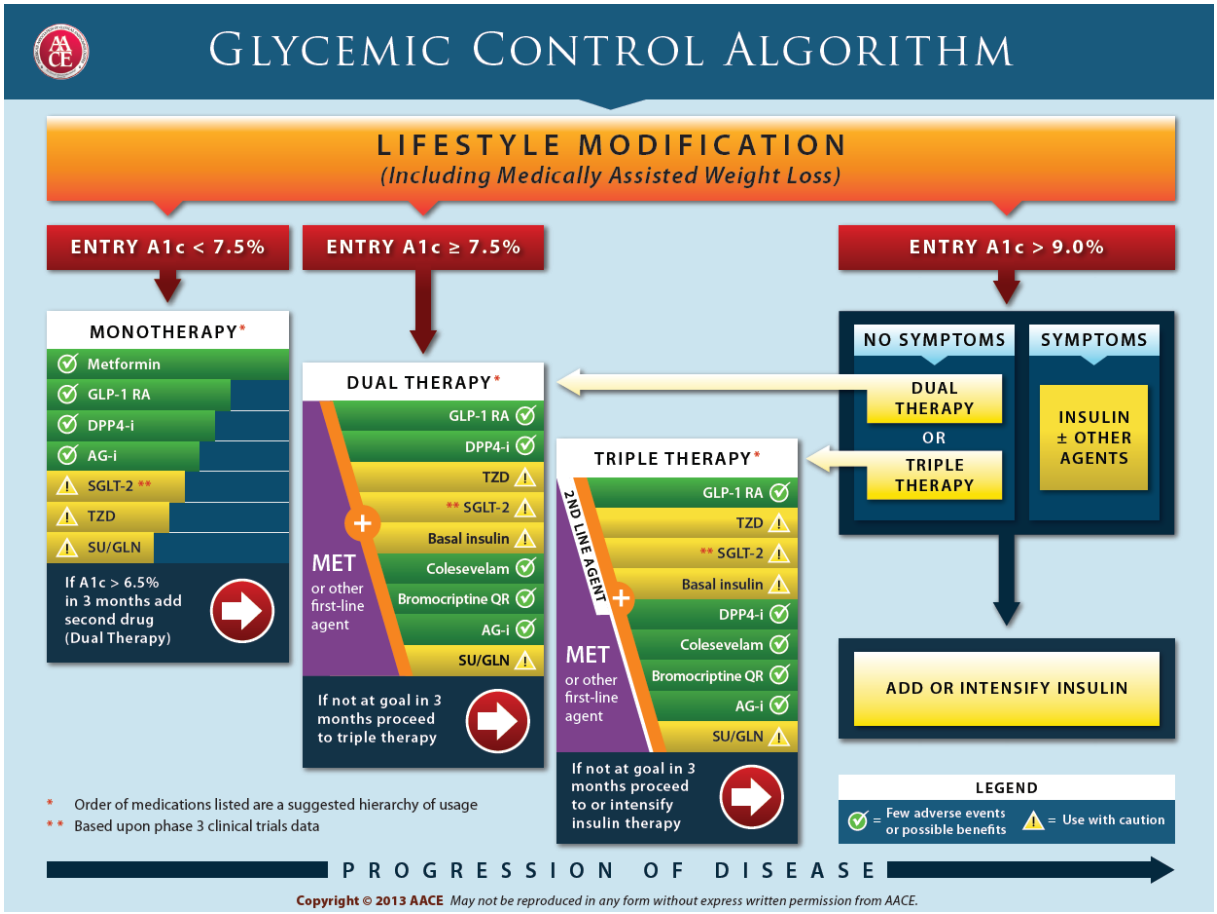


Abbildung 10: Therapiealgorithmus AACE

Definition der Patientengruppe die für eine (orale) Tripletherapie in Frage kommt:

Zur Charakterisierung der Subgruppe, bei der eine Gewichtszunahme vermieden werden sollte und für die eine Dreifachkombination (Tripletherapie) somit eine sinnvolle Therapiealternative vor der Insulintherapie darstellt, kann die Adipositas-Klassifikation herangezogen werden. Laut dieser Klassifikation wird ein BMI von 25 bis 29,9 als Präadipositas bzw. Übergewicht bezeichnet (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. et al., 2014). In diesem Bereich erhöht sich das Risiko für Begleiterkrankungen durch eine zusätzliche Taillenweite von > 88cm bei Frauen und >102 cm bei Männern. Der BMI-Bereich von 30-34,9, Adipositas Grad I, ist ebenfalls mit einem erhöhten das Risiko assoziiert, dass sich durch die entsprechende Taillenweite weiter erhöht (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. et al., 2014).

Auch der G-BA verweist in seinem Therapiehinweis zu Exenatide (G-BA, 2008) auf einen BMI von 30 als Schwellenwert für den Einsatz des Arzneimittels als Therapievoraussetzung. „Der Einsatz von Exenatide sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht

(BMI >30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist.“

Der G-BA hat im Stellungnahmeverfahren (Stand Dezember 2010) zum Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren zudem beschrieben, dass es Patienten gibt, die bei unzureichender Einstellung unter der Dualtherapie mit Metformin und SU keine Insulintherapie im Rahmen der Therapieeskalation erhalten sollten: „Sollte die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führen oder wegen Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit nicht indiziert sein, kommt eine Kombinationstherapie mit Gliptinen in Betracht bei Patienten, die nicht für eine Insulintherapie geeignet sind bzw. bei denen keine Insulintherapie angezeigt ist.“ (G-BA, 2010c).

Als Patientengruppe ergibt sich daraus, dass eine (orale) Tripletherapie für folgende Patienten, die mit der Kombinationstherapie aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend behandelt sind und für die eine Behandlung mit Insulin aus bestimmten Gründen nicht in Frage kommt, in Betracht kommt:

- bei Patienten, bei denen eine Insulintherapie nicht angezeigt ist, d. h. unter der Dualtherapie einen HbA_{1c}-Wert zwischen >7,5% und <9% haben (denn ab einem HbA_{1c} >9% wäre eine Insulintherapie zu erwägen),

- bei Patienten, bei denen es eine Gewichtszunahme hin zu einem BMI >30 kg/m^2 zu vermeiden gilt (Stadium der Präadipositas (<30 kg/m^2) hin zur Adipositas (>30 kg/m^2)),

- bei Patienten, bei denen eine Hypoglykämie zu vermeiden ist.

Um die Ableitung der Zielpopulation zu vereinfachen, werden in diesem Anwendungsgebiet die Patienten betrachtet, die mit einer Kombination aus Metformin, einem Sulfonylharnstoff und einem weiteren oralen Antidiabetikum behandelt werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapieziele

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

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz
- Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen
- Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie)
- Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms
- Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung)
- Reduktion von Morbidität und Mortalität die Therapieziele wie folgt beschrieben: Spezifische Therapieziele mit entsprechenden Orientierungsgrößen gelten für Plasmaglukose, HbA_{1c}, Lipide, Körpergewicht und Blutdruck.

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

Tabelle 3-D: Therapeutische Zielgrößen für erwachsene Diabetiker (nach (AkdÄ, 2009a))

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

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

Davon weichen die in der aktuellen NVL dargestellten Orientierungsgrößen der Therapieziele leicht ab. So sind die angestrebten Blutzuckerzielwerte etwas höher und für den HbA_{1c}-Wert wird ein höherer Zielkorridor von 6,5-7,5% empfohlen. Im Hinblick auf das Körpergewicht wird eine 5- bis 10-prozentige Abnahme empfohlen (Tabelle 3-E, (BÄK et al., 2014)). Untersuchungen an ambulant betreuten Diabetikern zeigten, dass eine aktiv gestaltende Einbeziehung des Patienten eine signifikante Verbesserung der HbA_{1c}-Wertes erreichen kann (Greenfield et al., 1988; Benjamin et al., 1999; Olivarius et al., 2001). Daraus ergibt sich die Forderung einer eng mit dem Patienten abgestimmten, individualisierten Therapie und gemeinsamen Entscheidungsfindung, die insbesondere auch Patientenpräferenzen berücksichtigt, die sich in aktuellen Leitlinien und Anforderungen zu strukturierten Behandlungsprogrammen widerspiegelt (Akalin et al., 2009; G-BA, 2009; Ismail-Beigi et al., 2011; BÄK et al., 2014).

Tabelle 3-E: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes-mellitus (nach (BÄK et al., 2014))

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

AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; BMI: Body Mass Index; DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A1; LDL: Low-density Lipoprotein

Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien

Die NVL sieht zur Vermeidung von Folgekomplikationen das Erreichen eines HbA_{1c}-Korridors zwischen 6,5-7,5% vor. Dies jedoch unter Berücksichtigung individualisierter Therapieziele, die nach Maßgabe der Patientenpräferenz, dem Alter, möglicherweise vorliegenden Komorbiditäten, einer Abwägung zwischen Nutzen und Schaden bestimmter

Wirkstoffe und Art der einzusetzenden Therapie zu treffen sind (BÄK et al., 2014). Eine Absenkung des HbA_{1c}-Wertes auf unter 6,5% sollte dabei nur erfolgen, wenn eine Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar ist oder wenn eine Absenkung durch Arzneimittel erreichbar ist, 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 (BÄK et al., 2014).

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

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

Nach § 11 Abs. 1 Fahrerlaubnisverordnung (FeV) müssen Bewerber um eine Fahrerlaubnis die hierfür notwendigen körperlichen und geistigen Anforderungen erfüllen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Die Anforderungen sind insbesondere nicht erfüllt, wenn eine Erkrankung oder ein Mangel nach Anlage 4 oder 5 vorliegt, wodurch die Eignung oder die bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen ausgeschlossen wird. Des Weiteren ist nach § 46 Abs. 1 FeV ist die Fahrerlaubnis zu entziehen, wenn der Inhaber der Fahrerlaubnis die notwendigen körperlichen und geistigen Anforderungen nicht (mehr) erfüllt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Dies gilt insbesondere, wenn Erkrankungen oder Mängel nach den Anlagen 4, 5 oder 6 vorliegen. Werden Tatsachen bekannt, die Bedenken gegen die körperliche oder geistige Eignung des Fahrerlaubnisbewerbers / -inhabers begründen, kann die Fahrerlaubnisbehörde zur Vorbereitung von Entscheidungen über die Erteilung oder Verlängerung der Fahrerlaubnis oder über die Anordnung von Beschränkungen oder Auflagen die Beibringung eines ärztlichen Gutachtens durch den Bewerber anordnen. Bedenken gegen die körperliche oder geistige Eignung bestehen insbesondere, wenn Tatsachen bekannt werden, die auf eine Erkrankung oder einen Mangel nach Anlage 4 oder 5 hinweisen (Bundesministerium der

Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Dies wurde beim Vorliegen einer Zuckerkrankheit z. B. dann bejaht, als ein Kraftfahrer einen Verkehrsunfall verursacht hatte, indem er ein auf der Fahrbahn stehendes Fahrzeug übersehen hatte und mit diesem kollidiert war, während der Unfallaufnahme teilweise einen verwirrten Eindruck gemacht hat und manchen Ausführungen nicht folgen konnte, was er selbst auf seine Zuckererkrankung zurückgeführt hatte (VG des Saarlands, Urteil vom 18.09.2013, 10 K 568/13, RZ 28ff).

Betrachtet man die Ziffern 5.1, 5.3 und 5.4 der Anlage 4 zu §§ 11, 13, 14 (Eignung und bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen) FeV stellt man fest, dass die Eignung / bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen bei Zuckerkrankheit ganz entscheidend davon abhängt, dass die Stoffwechsellage ausgeglichen ist und „schwere Stoffwechselentgleisungen“, auch z. B. durch eine zuverlässige Wahrnehmung von Hypoglykämien, ausgeschlossen sind. Besteht eine Neigung zu schweren Stoffwechselentgleisungen, ist weder eine Eignung, noch eine bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen jeglicher Klasse gegeben. Bei fehlenden Folgekomplikationen und ausgeglichener Stoffwechsellage unter Therapie mit Diät oder OAD mit niedrigem Hypoglykämierisiko (5.3) ist eine uneingeschränkte Eignung zum Führen der Kraftfahrzeuge der Klassen A, A1, A2, B, BE, AM, L und T (Gruppe 1) gegeben, während eine Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen der Klassen C, c1, CE, C1E, D, D1, DE, D1E, FzF (Gruppe 2) nur „bei nachgewiesen guter Stoffwechselführung über 3 Monate“ besteht. Bei einer medikamentösen Therapie mit hohem Hypoglykämierisiko (z. B. Insulin, 5.4) gelten nur Patienten mit ausgeglichener Stoffwechsellage und einer ungestörten Hypoglykämiewahrnehmung nach Einstellung und Schulung bei gleichzeitiger Empfehlung von Stoffwechselselbstkontrollen als geeignete Fahrzeughalter der Gruppe 1. In der Gruppe 2 muss zusätzlich eine gute Stoffwechselführung ohne Unterzuckerung über 3 Monate vorliegen (Grächmann und Albrecht, 2014). Während bei ausgeglichener Stoffwechsellage unter Therapie mit OAD mit niedrigem Hypoglykämierisiko regelmässige ärztliche Kontrollen gewährleistet sein müssen und eine fachärztliche Nachbegutachtung verpflichtend ist, muss bei einer medikamentösen Therapie mit hohem Hypoglykämierisiko (z. B. Insulin) neben regelmäßigen ärztlichen Kontrollen alle drei Jahre eine fachärztliche Begutachtung (z. B. durch Diabetologe) durchgeführt werden, wobei Therapieregime, Einstellung und Fahrzeugnutzung zu berücksichtigen sind (Grächmann und Albrecht, 2014).

Diese Vorgaben werden durch die von der Bundesanstalt für Straßenwesen erstellten und vom Bundesministerium für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung (jetzt: Bundesministerium für Verkehr und digitale Infrastruktur) genehmigten Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung in Form von Leitsätzen konkretisiert.

Auch wenn die Mehrzahl der Menschen mit Diabetes die Anforderungen an das sichere Führen von Kraftfahrzeigen beider Gruppen erfüllt, kann die Fahreignung eingeschränkt oder ausgeschlossen sein, wenn durch unzureichende Behandlung, durch Nebenwirkungen der Behandlung oder durch Komplikationen der Erkrankung verkehrsgefährdende Gesundheitsstörungen bestehen oder zu erwarten sind. Bei Therapien mit hohem Hypoglykämierisiko sind bei der Beurteilung der Fahreignung und bei der Anordnung von

Auflagen für beide Gruppen auch Therapieregime, Einstellung und Fahrzeugnutzung zu berücksichtigen (Grächmann und Albrecht, 2014).

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

Desweiteren können negative Erfahrungen von T2DM-Patienten mit antihyperglykämischen Arzneimitteln, die wie die Sulfonylharnstoffe ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko darstellen, zu einer verminderten Therapieadhärenz führen und folglich den Behandlungserfolg in Frage stellen (Barnett et al., 2010). Aus diesen Gründen stellt Canagliflozin/Metformin FDC neben der effektiven und langfristigen Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von therapiebedingten hypoglykämischen Episoden eine verbesserte therapeutische Alternative zur Behandlung des T2DM dar.

Gewichtsreduktion

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

Verschiedene Untersuchungen bestätigen die Relevanz einer intendierten Gewichtsabnahme bei Typ-2-Diabetes-mellitus. Eine retrospektive Analyse bei 189 übergewichtigen Typ-2-Diabetikern (BMI >25 kg/m2) kommt zu dem Ergebnis, dass sich mit jedem Kilogramm Gewichtsverlust im ersten Jahr nach Diabetesdiagnose die Lebenserwartung der Patienten um 3-4 Monate verlängerte (Lean et al., 1990). Eine prospektive Analyse der 12-Jahresdaten von 4970 übergewichtigen Patienten mit T2DM zeigte eine Assoziation einer Gewichtsabnahme mit einer Reduktion der Gesamtmortalität um 25% und mit einer Abnahme der kardiovaskulär- und diabetesbedingten Sterblichkeit um 28%. Am meisten profitierten Patienten mit einer Gewichtsabnahme zwischen 9 und 13 kg (10-15% des ursprünglichen Gewichts) mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um ca. 33%. Bei Gewichtsreduktionen um mehr als 30 kg zeigte sich dagegen ein leichter Anstieg der Mortalität (Williamson et al., 2000). Wing et al. haben die Effekte einer moderaten Gewichtsabnahme bei 114 Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Nach der einjährigen Beobachtungsphase wiesen Studienteilnehmer mit einer Gewichtsreduktion von mehr als 6,9 kg oder mehr als fünf Prozent des Körpergewichts eine signifikante Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes auf im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsabnahme (Wing et al., 1987). Patienten mit einer weniger ausgeprägten Gewichtsreduktion wiesen keine signifikanten Veränderungen auf.

Studienteilnehmer mit einer Gewichtszunahme zeigten hingegen eine signifikante Verschlechterung ihres HbA_{1c}-Wertes.

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

Die Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)-Studie hat die Langzeiteffekte einer intensivierten Lebensstiländerung mit Gewichtsabnahme und Steigerung der körperlichen Aktivität auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei übergewichtigen oder adipösen T2DM-Patienten untersucht (Unick et al., 2011). Die Studie wurde kürzlich abgebrochen, da auch nach elf Jahren kein signifikanter Unterschied bei der Rate von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zwischen der Interventionsgruppe (intensive Lebensstil-Änderung) und der Kontrollgruppe (übliche Beratung) erkennbar war (NIH, 2012). Allerdings zeigen weitere Analysen aus der Studie, dass Patienten aus der Interventionsgruppe von deutlich besseren Ergebnissen bei der Mobilität im SF-36 (Short Form Health Service; Physical Functioning Subscale) profitierten: In einem vierjährigen Beobachtungszeitraum wurden die Einschränkungen der Mobilität hier um 48 Prozent reduziert. Signifikante Mediatoren dieses günstigen Effekts waren sowohl die Gewichtsabnahme als auch die verbesserte körperliche Fitness ($p<0,001$ für beide Variablen): Durch den Gewichtsverlust und die verbesserte Fitness wurde die Abnahme der Mobilität bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus deutlich verlangsamt (Rejeski et al., 2012). Die Mobilität bzw. Einschränkungen der Mobilität gelten als wichtige Einflussfaktoren auf die Lebensqualität (Rejeski et al., 2012). So erreicht Canagliflozin durch eine Unterstützung der Gewichtsreduktion eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Aufgrund seiner nachgewiesenen Bedeutung für die Pathogenese des T2DM hat die Reduktion des Körpergewichtes als Therapieziel Eingang in die relevanten Behandlungsleitlinien gefunden. So sieht die Handlungsleitlinie der AkdÄ bei übergewichtigen T2DM-Patienten das Erreichen eines BMI von <25 kg/m2 vor (Tabelle 3-D, (AkdÄ, 2009b). Die NVL beschreibt als Orientierungsgröße eine Gewichtsabnahme von 5% bei einem BMI von 27 bis 35 kg/m2 und eine Gewichtsabnahme von >10% bei einem BMI >35 kg/m2 (Tabelle 3-E, (BÄK et al., 2014)).

Das Erreichen von Körpergewichtszielen kann, neben Ernährungsumstellung und Diät, auch von der verwendeten Pharmakotherapie abhängen. Während Sulfonylharnstoffe und Insuline eine Gewichtszunahme begünstigen, führen insulinunabhängige Antidiabetika, wie im Fall der SGLT-2-Inhibitoren, sogar zu einer signifikanten therapeutischen Gewichtsreduktion. Das gemeinsame Positionspapier der ADA und EASD betont daher die Wichtigkeit, unnötige Gewichtszunahmen in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus durch optimale Auswahl der Medikation und durch Dosisfindung zu vermeiden (Inzucchi et al., 2012).

Therapie des Bluthochdrucks

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

Die Therapieempfehlungen der AkdÄ sehen einen Zielbereich für die antihypertensive Therapie von systolisch ≤130 mmHg und diastolisch ≤80 mmHg vor, die NVL von <140 mmHg systolisch und diastolisch 80 mmHg (AkdÄ, 2009a; BÄK et al., 2014).

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

Therapeutischer Bedarf

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

Anpassungen der Lebensgewohnheiten auch die Behandlung von Begleiterkrankungen ein (Gaede et al., 2003). Dieser integrierte Therapieansatz kann ein Fortschreiten der Erkrankung in der Regel aber nicht vollständig aufhalten.

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

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

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

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

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

Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten über Canagliflozin und Metformin hinaus

Das gemeinsame aktuelle Positionspapier der ADA und EASD sowie die Nationalen Versorgungsleitlinien fordern einen individuellen Behandlungsansatz, der die Bedürfnisse, Präferenzen und Verträglichkeiten eines Patienten berücksichtigt und dementsprechende Behandlungsziele und Methoden festlegt (Inzucchi et al., 2012; BÄK et al., 2014).

Zur Pharmakotherapie der Hyperglykämie sehen ADA/EASD und die NVL den Einsatz einer Reihe von Wirkstoffen vor, die sich in verschiedene Wirkstoffklassen zusammenfassen lassen (Tabelle 3-F, (Inzucchi et al., 2012; BÄK et al., 2014). Im Therapiealgorithmus der NVL ist der erste Einsatz von pharmakologischen Behandlungsoptionen in der zweiten Stufe vorgesehen, wenn die Basistherapie alleine (Schulung, Ernährungsumstellung, Bewegung, Raucher-Entwöhnung) keine zufriedenstellende Senkung des Blutzuckers erbracht hat. Dabei wird bevorzugt eine Monotherapie mit Metformin als erste Wahl empfohlen. Weitere mögliche Wirkstoffe, die als Monotherapie auf dieser Stufe zum Einsatz kommen können, sind Sulfonylharnstoffe, Insuline (in der Regel Verzögerungsinsuline), DPP-4-Inhibitoren, SGLT-2-Inhibitoren, Glucosidasehemmer oder Pioglitazon. Auf der dritten Stufe wird der Einsatz von Insulin alleine oder in Verbindung mit Metformin oder eine Zweifach-OAD-Kombinationsbehandlung beschrieben, bevor auf der vierten Stufe intensivierte Insulinbehandlungen und Kombinationstherapieformen vorgesehen sind (Abbildung 9). In Tabelle 3-F sind abgesehen von Metformin (Biguanid) und Canagliflozin (SGLT2-Inhibitor), die als Fixkombination Gegenstand dieses Dossiers sind, die zurzeit verfügbaren Substanzklassen mit ihren jeweils wichtigsten Vor- und Nachteilen sowie eine Kurzcharakterisierung ihrer Wirkweise zusammengefasst (Tabelle 3-F, (Inzucchi et al., 2012).

Sulfonylharnstoffe, Insuline

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

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe führen häufig zu einer Gewichtszunahme des Patienten (Nauck et al., 2011). Auch in der Studie DIA3009, in der Canagliflozin direkt mit Glimepirid verglichen wurde, zeigte sich eine Gewichtszunahme bei den mit Glimepirid behandelten Patienten von im Mittel 1,4% (Cefalu et al., 2013). Da Übergewicht ein bedeutender Risikofaktor bei T2DM darstellt und Patienten gehalten sind abzunehmen, können Sulfonylharnstoffe das Erreichen persönlicher Ziele eines individualisierten Behandlungsplans bedeutsam erschweren. Ein weiterer Nachteil sind das erhöhte Risiko unter Sulfonylharnstoffbehandlung

hypoglykämische Episoden zu erleiden (Zammitt und Frier, 2005; Barnett et al., 2010; Tschöpe et al., 2011; BÄK et al., 2014). Aus diesem Grund müssen Sulfonylharnstoffe zu Beginn und während der Behandlung vorsichtig dosiert werden (Titration) (Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013). Hypoglykämien können insbesondere durch folgende Faktoren begünstigt werden: mangelnde Bereitschaft oder (z. B. bei älteren Patienten) Unfähigkeit des Patienten zur Mitarbeit, Unterernährung, unregelmäßige oder ausgelassene Mahlzeiten bzw. Fastenperioden, Ungleichgewicht zwischen körperlicher Betätigung und Kohlenhydrataufnahme; Änderungen der Diät, Alkoholkonsum, insbesondere in Verbindung mit ausgelassenen Mahlzeiten, eingeschränkte Nierenfunktion, schwere Leberfunktionsstörung, Überdosierung (Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013).

Hypoglykämische Symptome reichen dabei je nach Ausmaß der Unterzuckerung von Mattigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit mit Erbrechen, Heißhunger über Depressionen, Verwirrtheit, Sprach- und Sehstörungen, Aphasie, Wahrnehmungs-/Empfindungsstörungen, Schwindel, Hilflosigkeit, Delirium, zerebrale Krampfanfälle, bis hin zum Koma(Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013). Sind hypoglykämische Episoden in leichter Form für den Patienten unangenehm, so können sie in schwerer Form durchaus lebensbedrohliche Ausmaße annehmen. Obwohl die Einnahme von Sulfonylharnstoffen das Bedienen von Maschinen oder das Führen von Fahrzeugen nicht generell ausschließt, wird Patienten geraten, zur Vermeidung von Hypoglykämien Vorsichtsmaßnahmen wie regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle und besonders regelmäßige Nahrungseinnahme zu treffen. Dies ist bei Personen mit häufigen Hypoglykämieepisoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämiewarnsymptomen besonders wichtig. Zu hohe Nahrungsaufnahme aus Angst vor Hypoglykämien kann wiederum die unerwünschte Gewichtszunahme weiter begünstigen. In diesen Fällen ist laut Fachinformation zu prüfen, ob das Führen von Kraftfahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen ratsam ist (Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013). Nach § 11 Absatz 1 Fahrerlaubnisverordnung, Anlage 4 wird Diabetikern mit Neigung zu schweren Stoffwechselentgleisungen eine allgemeine und auch bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen aller Klassen abgesprochen. Erst nach einer erfolgreichen Einstellung und stabiler Stoffwechsellage kann von einer (unter Umständen bedingten) Eignung ausgegangen werden. Bei ausgeglichener Stoffwechsellage ist für Kraftfahrzeuge der Klassen der Gruppe 1 (PKW, Krafträder) eine Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen gegeben, während eine Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen der Klassen der Gruppe 2 (Nutzfahrzeuge, Omnibusse) nur „ausnahmsweise, bei guter Stoffwechselführung ohne Unterzuckerung über etwa drei Monate“ besteht. Während bei ausgeglichener Stoffwechsellage unter Therapie mit Diät oder OAD mit niedrigem Hypoglykämierisiko eine Nachuntersuchung verpflichtend ist, müssen bei einer medikamentösen Therapie mit hohem Hypoglykämierisiko regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden (Bundesministerium der Justiz, 2013)

Sulfonylharnstoffe verfügen über eine begrenzte Langzeitwirksamkeit, d. h. nach Einnahme über mehrere Monate lässt durch die andauernde Überstimulierung und Erschöpfung der

pankreatischen Beta-Zellen die gewünschte blutzuckersenkende Wirkung nach (Wright et al., 2002; Cook et al., 2005; Kahn et al., 2006; Nauck et al., 2011; Cefalu et al., 2013). Die NVL zur Therapie des T2DM sieht deshalb nur eine bedingte Eignung der Sulfonylharnstoffe zur Langzeittherapie (BÄK et al., 2014).

Viele retrospektive Analysen haben Hinweise auf eine signifikante Zunahme kardiovaskulärer Komplikationen und Mortalität bei Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen, insbesondere in Kombination mit Metformin behandelt wurden, erbracht (Evans et al., 2006; Tzoulaki et al., 2009; Schramm et al., 2011; BÄK et al., 2014). Diese Ergebnisse, zusammen mit dem für viele T2DM-Patienten inakzeptablen Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme und dem Risiko schwerer Hypoglykämien, führen für Sulfonylharnstoffe zu einem im Vergleich zu anderen OAD erhöhten Risikoprofil (BÄK et al., 2014).

Insuline

Insuline stellen durch ihre effektive blutzuckersenkende Wirkung, ihre nachgewiesene Wirkung zur Senkung von Komplikationen und die große klinische Erfahrung in ihrer Anwendung einen Goldstandard in der antihyperglykämischen Therapie dar. Aufgrund der aufwendigen Verabreichung – als Peptidhormone müssen sie injiziert werden – stellen sie jedoch besondere Anforderungen an die ärztliche Betreuung und die Mitarbeit des Patienten und sind im Therapiealgorithmus der NVL frühestens als 2. Wahl in der 2. Eskalationsstufe vorgesehen (Abbildung 9). So muss vor der Einleitung einer Insulintherapie geprüft werden, ob ein echtes Versagen der Behandlung mit OAD vorliegt oder die Wirkung dieser nur vorübergehend (z. B. durch Infekte, Operationen, andere Begleiterkrankungen) beeinträchtigt ist (BÄK et al., 2014).

Allgemeine Einschränkungen einer Insulintherapie

Eine Therapie mit Insulin geht mit einem erheblichen Hypoglykämierisiko einher (AkdÄ, 2009a; Matthaei et al., 2009). Bei Anwendung von Verzögerungs- bzw. Mischinsulinen ist das Auslassen einer Mahlzeit oder unerwartete körperliche Belastung mit einem erheblichen Hypoglykämierisiko verbunden, ebenso eine versehentliche Überdosierung bei Applikation jeglicher Insulinform (AkdÄ, 2009a; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2014). Es bestehen dieselben Nachteile bei Hypoglykämien, die bereits im Abschnitt Sulfonylharnstoffe beschrieben sind.

Bestimmte Berufsgruppen wie z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten, sowie allein lebende Senioren sind besonders hypoglykämiegefährdet. Die Gefahr von Hypoglykämien kann die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen und daher auch zum Entzug der Fahrerlaubnis führen, da für die Erlaubnis zum Führen eines Fahrzeuges aus juristischer Perspektive eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt wird (Ehlers, 2011). Bei einer medikamentösen Therapie mit hohem Hypoglykämierisiko (z. B. Insulin) gelten nur Patienten mit ausgeglichener Stoffwechsellage und einer ungestörten Hypoglykämiewahrnehmung nach Einstellung und Schulung bei gleichzeitiger Empfehlung von Stoffwechselselbstkontrollen als geeignete Fahrzeughalter der Gruppe 1 (Grächmann und

Albrecht, 2014). In der Gruppe 2 muss zusätzlich eine gute Stoffwechselführung ohne Unterzuckerung über 3 Monate vorliegen. Unter Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 sind in diesem Zusammenhang Lastkraftwagen und Omnibusse u. ä. zu verstehen.

Zudem stellen Hypoglykämien v. a. bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar (Zoungas et al., 2010), da sie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und myokardialen Ischämien führen können und damit myokardiale Schäden verursachen (Stiefelhagen, 2010; Inzucchi et al., 2012). Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (Wiesner, 2010; Frier et al., 2011). Bei älteren Patienten stellen Hypoglykämien zudem einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz dar (Whitmer et al., 2009).

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

Grundsätzlich wird eine Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus als komplexere Therapieform als eine Behandlung mit OAD angesehen. Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Plasmaglucoseselbstkontrolle praktiziert und dokumentiert werden (BÄK et al., 2014). Eine Blutzuckerselbstkontrolle ist dabei je nach Therapieform ein- bis viermal pro Tag erforderlich (Matthaei et al., 2009), das Protokoll dient zur Erfassung aller Informationen, die zur Beurteilung der Stoffwechsellage und der damit verbundenen Bestimmung der angemessenen Insulindosis notwendig sind. Ein weiterer wichtiger Schulungsinhalt besteht in der Erlernung komplexer Ernährungsregeln u. a. zur Verhinderung bekannter Insulinnachteile, wie z. B. der Vermeidung von Hypoglykämien (BÄK et al., 2014).

Erfahrungen aus der klinischen Praxis zeigen, dass zusammen mit der Insulinapplikation die Blutzuckerselbstkontrolle, die Protokollführung sowie die Selbstbewertung der Stoffwechsellage mit der Folge einer notwendigen Eigenadaptation der Therapie eine nicht unerhebliche, zusätzliche krankheitsbedingte Alltagsbelastung für die Patienten darstellen. In der Regel müssen substanzielle Anteile des Alltagslebens auf die Insulintherapie ausgerichtet werden, so dass eine Insulintherapie sich auch negativ auf die Freiheit der Lebensgestaltung auswirken kann.

Wenngleich in der klinischen Praxis die Etablierung einer Kombinationstherapie von OAD mit Basalinsulin bei Typ-2-Diabetikern als wenig komplexer „Einstieg“ in die Insulintherapie gilt, so sind selbst bei dieser Therapieform die o. a. Werkzeuge zur Steuerung der Insulintherapie vom Patienten grundsätzlich zu erlernen und täglich umzusetzen.

Bei der sogenannten konventionellen Insulintherapie unter Verwendung von Mischinsulin mit fixen Injektions- und Esszeiten bestehen aufgrund des starren Therapieregimes signifikante Einschränkungen hinsichtlich der Flexibilität des Lebensstils (AkdÄ, 2009a).

Die prandiale Insulintherapie, bei der flexible Dosen eines kurzwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten eingesetzt werden, erfordert gemäß der Erfahrungen aus der klinischen Praxis eine hohe Messfrequenz für den Blutzucker sowie eine ausgeprägte Selbstdisziplin bei der Ernährungstherapie.

Schließlich bietet die sogenannte intensivierte Insulintherapie unter getrennter Verwendung von Basalinsulin und prandialem Insulin nach dem Basis-Bolus-Prinzip den höchsten Grad an Flexibilität. Diese Therapieform, bei der die Insulingaben an die aktuelle Stoffwechsellage vom Patienten selbst angepasst werden, erfordert aber auch ein deutlich höheres Maß an Krankheitsverständnis, Schulungsgrundlagen, Kooperation und Eigenverantwortung des Patienten und birgt ein vergleichsweise hohes Hypoglykämierisiko (AkdÄ, 2009a).

Die Sicherstellung einer adäquaten metabolischen Kontrolle ist durch sämtliche beschriebene Insulinregime mit zum Teil signifikantem Schulungsaufwand, hohem Ressourcenverbrauch (Blutzuckermessungen) und deutlichen Einschränkungen für einen flexiblen, selbstbestimmten Lebensstil der Patienten assoziiert.

Das Injizieren von Insulin wird außerdem von vielen Patienten als soziales Stigma empfunden oder es besteht gelegentlich Abneigung gegen die Selbstinjektion („Spritzenfurcht“). Diese Faktoren können eine psychologische Barriere gegenüber der Insulinanwendung darstellen (Tan et al., 2011; Inzucchi et al., 2012). Zudem entstehen zusätzlich zu den eigentlichen Arzneimittelkosten weitere Kosten für Injektionsutensilien sowie für Verbrauchsmittel und Geräte zur Blutzuckerselbstbestimmung (siehe auch Abschnitt 3.3.4, Tabelle 3-8).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Kombination dieser ungünstigen Begleitfaktoren einer Insulintherapie (Gewichtszunahme, Hypoglykämien und komplexe Anwendung) dazu führt, dass eine Insulintherapie definitiv nicht für alle Patienten geeignet ist. Insbesondere bei Patienten, bei denen eine weitere Gewichtszunahme dringend zu vermeiden ist, bei Patienten mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten und bei Patienten bei denen Hypoglykämien unbedingt vermieden werden sollten (z. B. Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung (Inzucchi et al., 2012), ist eine Insulintherapie, falls möglich, zu vermeiden und eine Behandlung mit einem zusätzlichen oralen Antidiabetikum vorzuziehen.

Aus den zuvor genannten Gründen besteht ein therapeutischer Bedarf für wirksame und sichere neue orale Behandlungsstrategien für Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, das mit einer Insulinresistenz bzw. geringer

körpereigener Insulinverfügbarkeit einhergeht. Eine effektive Senkung des Blutzuckers durch orale, *insulinunabhängige* Therapien kann in diesem späten Stadium der Erkrankung für die oben genannten Patientengruppen eine sehr gute Therapiealternative (anstelle einer Insulintherapie) darstellen.

Weitere orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga

Glinide

Die Glinide ähneln in ihrer Wirkung und in ihrem Nebenwirkungsprofil (Hypoglykämien, Gewichtszunahme) den Sulfonylharnstoffen. Der Wirkungseintritt und die Wirkdauer sind jedoch kürzer. Die NVL sieht keinen Vorteil ihrer Verwendung in der Behandlung des T2DM gegenüber Sulfonylharnstoffen und empfiehlt den Einsatz von Gliniden nur in Ausnahmefällen, z. B. bei Unverträglichkeit gegenüber Alternativen (BÄK et al., 2014). Glinide können nach einem Beschluss des G-BA nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden (G-BA, 2010a).

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren

Die plasmaglucosesenkende Wirkung von Alpha-Glucosidase-Inhibitoren ist relativ schwach und es liegen keine Belege der Wirksamkeit bei langfristigen klinischen Endpunkten vor. Häufig auftretende unerwünschte Wirkungen sind vor allem zu Therapiebeginn gastrointestinale Beschwerden, die insbesondere in Kombination mit Metformin gehäuft auftreten (BÄK et al., 2014). Sie können daher zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. Hinsichtlich der verordneten Tagesdosen spielen sie heute nur noch eine untergeordnete Rolle (AkdÄ, 2009a; Freichel und Mengel, 2013).

DPP-4-Inhibitoren

DPP-4-Inhibitoren erreichen eine moderate HbA_{1c}-Senkung. In ihrer Wirkung sind sie nicht therapeutisch gewichtsreduzierend und sie bergen nur ein geringes Hypoglykämierisiko (Gerich, 2010). Für Saxagliptin und Alogliptin liegen erste Ergebnisse von Langzeitstudien zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität vor. Beide Wirkstoffe konnten zwar den Blutzuckerspiegel effektiv senken, eine Überlegenheit gegenüber Plazebo bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte konnte jedoch nicht gezeigt werden (Scirica et al., 2013; White et al., 2013). Gastrointestinale Nebenwirkungen kommen häufig vor und können zum Absetzen der Medikation führen. DPP-4-Inhibitoren sind nicht in allen Anwendungsgebieten von T2DM zugelassen (BÄK et al., 2014). Für die DPP-4-Inhibitoren wurde kürzlich eine Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V durchgeführt. Für zwei der Wirkstoffe in dieser Klasse - Sitagliptin und Saxagliptin - wurde in einem Teil der Anwendungsgebiete ein geringer Zusatznutzen festgestellt (G-BA, 2013c; G-BA, 2013a); für Vildagliptin und Linagliptin konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden. Linagliptin ist im deutschen Markt nicht verfügbar.

Thiazolidindione (Glitazone)

Die Zulassung von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profils am 01.11.2010 zurückgenommen. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des G-BA seit April

2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden (G-BA, 2010b; BÄK et al., 2014).

GLP-1-Analoga

GLP-1-Analoga werden als Polypeptid parenteral verabreicht (subkutan injiziert). In klinischen Studien wurde eine plasmaglucosesenkende und HbA_{1c}-vermindernde Wirkung gezeigt (Drucker und Nauck, 2006; Nauck et al., 2011). Eine Wirksamkeit zur langfristigen Reduktion klinischer Endpunkte ist bislang nicht nachgewiesen (BÄK et al., 2014). Als erster Vertreter dieser Wirkstoffgruppe wurde Lixisenatid vom G-BA auf einen Zusatznutzen untersucht. In keinem der zugelassenen Anwendungsgebiete als Kombinationstherapie mit weiteren OAD und/oder Insulin konnte dabei ein Zusatznutzen belegt werden (G-BA, 2013b).

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

Klasse	**Wirkstoffe**	**Wirkmechanismus**	**Vorteile**	**Nachteile**
Sulfonyl-harnstoffe	Glimepirid Glyburid Glibenclamid Gliclazid	insulinotrop (Stimulation der Insulinfreisetzung aus Beta-Zellen)	• langjährige Erfahrung • reduz. mikrovaskuläres Risiko	• Hypoglykämierisiko • Gewichtszunahme • nachlassende Langzeit-Wirkung
Glinide	Repaglinid Nateglinid	insulinotrop (Stimulation der Insulinfreisetzung aus Beta-Zellen)	• effektiv gegen postprandiale Glucosespitzen • flexible Dosierung	• Hypoglykämierisiko • Gewichtszunahme • häufige Einnahme
Thiazolidin-dione (Glitazone)	Pioglitazon	Insulinsensitizer (Aktivierung des Peroxisome Proliferator-aktivierten Rezeptors PPAR)	• keine Hypoglykämie • große Wirkbeständigkeit • erhöhte HDL-C und reduzierte Triglycerid-Werte	• Gewichtszunahme • Ödeme/Infarktrisiko • Knochenbrüche • erhöhte LDL-C (Rosiglitazon) • möglich erhöhtes. kardiovaskuläres Risiko • in Deutschland nur in Ausnahmefällen erstattungsfähig
Alpha-Glucosidase -Inhibitoren	Acarbose Miglitol Voglibose	Hemmung der Oligosaccharidspal-tung im Dünndarm	• keine Hypoglykämie • effektiv gegen postprandiale Glucosespitzen • möglich vermindertes kardiovaskuläres Risiko • nicht-systemische Wirkung	• eher mäßige HbA_{1c}-Reduktion • gastrointestinale Nebenwirkungen • häufige Einnahme
DPP-4-Inhibitoren	Sitagliptin Vildagliptin Saxagliptin	Indirekte, GLP-1-abhängige Stimulation der Insulinsekretion	• keine Hypoglykämie • gut verträglich	• eher mäßige HbA_{1c}-Reduktion • Urtikaria/Angioödem • kein therapeutischer Effekt auf das Gewicht
GLP-1-Analoga	Exenatid Liraglutid Lixisenatid	Nachahmung der physiologischen GLP-1-Wirkung	• keine Hypoglykämie • Gewichtsreduktion	• gastrointestinale Nebenwirkungen • muss injiziert werden • Patientenschulung notwendig

Klasse	Wirkstoffe	Wirkmechanismus	Vorteile	Nachteile
Insuline	Humaninsulin Humaninsulin NPH premixed Insuline etc.	Stimulation der Glucoseaufnahme in Körperzellen (Muskel) Stimulation der Glucosespeicherung (Leber)	• universell wirksam • theoretisch unbegrenzt wirksam • reduziertes mikrovaskuläres Risiko	• Hypoglykämierisiko • Gewichtszunahme • muss injiziert werden • Patientenschulung notwendig • Stigma für Patienten

T2DM: Typ-2-Diabetes-Mellitus; ADA; American Diabetes Association; EASD; European Association for the Study of Diabetes; HDL-C: High-density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C: Low-density-Lipoprotein-Cholesterin; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin ; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-like peptide-1; NPH; Neutrales Protamin Hagedorn

Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs durch Canagliflozin/Metformin FDC

Canagliflozin/Metformin FDC ist eine Fixkombination aus zwei oral wirksamen Arzneimitteln mit unterschiedlichen, sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Canagliflozin, ein wirksamer SGLT-2-Inhibitor in Kombination mit Metformin, einem Biguanid.

Canagliflozin entfaltet seine blutzuckersenkende Wirkung durch eine *insulinunabhängige* Reduktion der Glucose-Rückresorption im proximalen Bereich der Nierentubuli und einer Herabsetzung der renalen Glucoseschwelle und leitet somit eine therapeutische Glucosurie ein (eine genaue Beschreibung des Wirkmechanismus findet sich in Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Die erhöhte die Glucoseausscheidung mit dem Urin hat zur Folge, dass die Blutglucosekonzentration (messbar in Form des Blutzuckerwertes HbA_{1c}) sinkt und Kalorien ausgeschieden werden, so dass Patienten eine Gewichtsreduktion erfahren. Die Hemmung von SGLT-2 bewirkt zusätzlich eine erhöhte Na+-Exkretion. Dadurch erfolgt eine milde osmotische Diurese und der systolische und in geringerem Ausmaß der diastolische Blutdruck werden moderat gesenkt.

Canagliflozin führt zu einer schnellen, starken und dauerhaften Senkung des HbA_{1c}-Wertes und erhält dabei indirekt die Funktion der pankreatischen Beta-Zellen über zwei unabhängige und komplementäre Mechanismen: einerseits wird der glucotoxische Effekt der Hyperglykämie verhindert, andererseits zeigten sich während der Behandlung mit Canagliflozin Verbesserungen der Beta-Zellfunktion und der Insulinsensitivität (Polidori et al., 2012; Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014)

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 (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar, 2011).

Metformin stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämien oder zu einer Gewichtszunahme (AkdÄ, 2009a; BÄK et al., 2014).

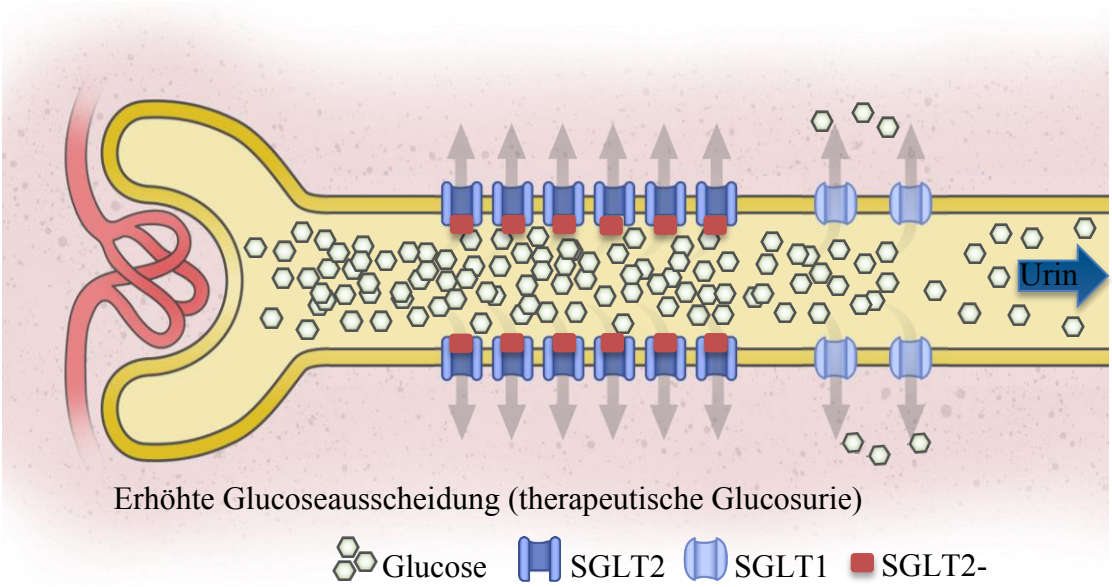


Abbildung 11: Wirkmechanismus von Canagliflozin

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

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

Das AWG B schließt Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (vorbehandelt mit Metformin und einem anderen oralen Antidiabetikum vornehmlich SU) ein. Diese Patienten können mit einer oralen Dreifachkombination aus Canagliflozin + Metformin und einem weiteren 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 in Kombination mit einem anderen OAD 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 und bei Patienten, bei denen eine Insulintherapie noch nicht indiziert ist.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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

Prävalenz

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

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

Quelle	**Methode/ Diagnosekriterium**	**berichtete Prävalenz**	**errechnete T2DM Prävalenz/ Inzidenz**	**Kommentar**
Bundesversicherungsamt Datensatz zum Risikostrukturausgleich (Bundesversicherungsamt, 2012)	Gesamterhebung aller GKV-Versicherten im Jahr 2011 1 stationäre Hauptdiagnose Diabetes oder gesicherte ambulante Diabetes mellitus Diagnosen aus mind. 2 Quartalen (T1DM+T2DM)	6.167.516 Diabetes Fälle in der GKV	Präv.: 8,86% Inz.: k.A.	unterscheidet nicht nach behandelt/unbehandelt
IPAM/Techniker Krankenkasse (Wilke et al., 2013)	Erhebung aus 5,43 Millionen Versicherten der Techniker Krankenkasse im Jahr 2008 1 stationäre Hauptdiagnose T2DM oder gesicherte ambulante T2DM-Diagnosen aus mind. 2 Quartalen	4.494.709 T2DM Fälle (Gesamtbevölkerung)	Präv.: 5,48% Inz.: 2.257/1000 Pat.-Jahre	davon 63,5% mit Antidiabetika behandelt
IDF Diabetes Atlas (International Diabetes Federation, 2013)	3 Studienpopulationen: Versichertenstichprobe AOK Hessen (2008) bundesweite Erhebung unter Allgemeinärzten (1998-2004) KORA Survey S4 (2000) unterschiedliche Kriterien	5.248.750 alle Diabetes Fälle.	Präv.: 6,54% [a] 8,37% [b] (5,52% nach WHO-Standard) Inz.: k.A.	weitere 2.181.910 vermutete, nicht-diagnostizierte Fälle
IMS Health Disease Analyzer (Bristol-Myers Sqibb & AstraZeneca, 2012)	Stichprobe aus Patientenakten von 920 Praxen von Hausärzten, Allgemeinärzten, Internisten und Diabetologen im Jahr 2011 1 gesicherte ambulante Diagnose T2DM oder T1DM Verschreibung eines oralen Antidiabetikums	6.640.712 T2DM Fälle (Gesamtbevölkerung)	Präv.: 8,10% Inz.: k.A.	davon 78,9% mit Antidiabetika behandelt
Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Univ. Duisburg-Essen (Sittig und Friedel, 2013)	Abrechnungsdaten versch. BKK T2DM-Diagnose nach ICD-10 in 3 v. 4 Quartalen oder mind. 2 abgerechnete Antidiabetika-Verordnungen oder eine Antidiabetika-Verordnung gemeinsam mit HbA_{1c}-Bestimmung	191.534 von 2.791.323 Versicherten 4.988.404 T2DM Fälle in der GKV	Präv.: 6,8% bzw. alters- und geschlechts-adjustiert 7,2%. Inz.: k.A.	davon 71,2% mit Antidiabetika behandelt

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

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

k.A.: keine Angaben; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T1DM: Typ-1-Diabetes-Mellitus; T2DM: Typ-2-Diabetes-Mellitus; Präv.: Prävalenz; Inz.: Inzidenz; IPAM: Institut für Pharmakoökonomie und

Arzneimittellogistik; ICD: International Classification of Diseases; BKK: Betriebskrankenkasse; AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; WHO: Weltgesundheitsorganisation

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

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

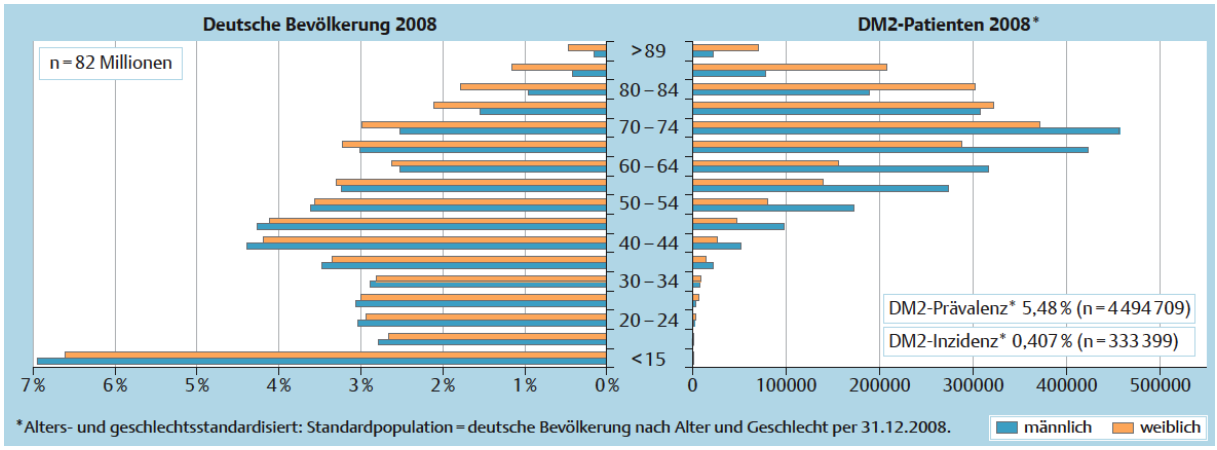


Abbildung 12: Schätzung der Anzahl der T2DM-Patienten in den beobachteten Alters- und Geschlechtsgruppen bezogen auf Deutschland, basierend auf der ermittelten alters- und geschlechtsstandardisierten Prävalenz in Kassendaten und der offiziellen Bevölkerungsstatistik für das Jahr 2008 (modifiziert nach (Wilke et al., 2013)).

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

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

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

In der Vergangenheit wurden im Rahmen der Nutzenbewertung von Antidiabetika Prävalenzzahlen für das Jahr 2011 präsentiert (Bristol-Myers Sqibb & AstraZeneca, 2012). Diese beruhen auf der Auswertung von Patientenakten aus 920 Praxen von Hausärzten, Allgemeinärzten, Internisten und Diabetologen. Dabei wurden 6.640.712 Patienten (8,10%) mit einer gesicherten ambulanten T2DM Diagnose oder einer Verschreibung eines OAD

projiziert. Davon wurden 78,9% medikamentös mit Antidiabetika behandelt. Bei diesen Daten bleibt unklar, inwieweit die Therapie auch durch nicht an diesem Panel teilnehmende Ärzte durchgeführt wurde und damit die Art der Therapie und die Therapiequote nicht vollständig und repräsentativ erfasst werden konnte.

In einer von Janssen-Cilag GmbH beauftragten Untersuchung wurden durch eine integrierte Analyse von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen (aus der Gruppe der Betriebskrankenkassen) Zahlen zur Häufigkeit von T2DM-Erkrankungen und Behandlungsformen im Jahr 2011 extrahiert (Sittig und Friedel, 2013). Dabei wurden in einer Stichprobe von 2.791.323 Versicherten 191.534 Personen identifiziert die entweder in drei von vier Quartalen eine T2DM-Diagnose nach International Classification of Diseases (ICD)-10 erhalten hatten, oder für die mindestens zwei Antidiabetika-Verordnungen oder eine Antidiabetika-Verordnung gemeinsam mit einer HbA_{1c}-Bestimmung abgerechnet worden waren. Dies ergibt eine Prävalenz von ca. 6,8%. Die Behandlungsquote lag in dieser Stichprobe bei 71,2% und somit zwischen den Behandlungsquoten der IPAM/Techniker Krankenkasse Analyse (63,5%) und der Berechnung von IMS Health (78,9%). Die ermittelte Therapiequote liegt damit in der Mitte der beiden anderen Datenerhebungen. Nach einer Adjustierung zur Korrektur von Abweichungen in der Alters- und Geschlechtsstruktur der Stichprobe ergab sich eine T2DM-Prävalenz von ca. 7,2%. Hochgerechnet auf die Gesamtheit aller GKV-Versicherten ist demnach von einer T2DM-Patientenpopulation von 4.988.404 in der GKV in Deutschland auszugehen (Sittig und Friedel, 2013). Eine gewisse Unsicherheit ergibt sich hierbei aus dem möglicherweise nicht vollständig repräsentativen Morbiditätsprofil der Betriebskrankenkassen-Stichprobe in Bezug auf die GKV-Gesamtpopulation.

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

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

Inzidenz

Wilke et al. (Wilke et al., 2013) berichten ebenfalls Zahlen zur Inzidenz des T2DM. So wurden im Jahr 2008 2.257 Personen pro 1000 Patienten-Jahre (PJ) mit T2DM diagnostiziert (2.814 pro 1000 PJ bei Männern und 1.690 pro 1000 PJ bei Frauen). Das durchschnittliche Inzidenzalter lag bei 62,19 Jahren. Auch hier wurden regionale Unterschiede gefunden:

3.223 (KI: 3.213-3.233) pro 1000 PJ in Hamburg bis 5.987 (KI: 5.963-6.010) pro 1000 PJ im Saarland.

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

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

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

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

Tabelle 3-H: Erwartete Entwicklung der Diabetesprävalenz in Deutschland

Quelle	**beobachtete Prävalenz (Jahr)**	**erwartete Prävalenz (Jahr)**	**Steigerung (Prozentpunkte/ Jahr)[1]**	**erwartete Prävalenz in 5 Jahren (2019)**
IPAM/Techniker Krankenkasse (Wilke et al., 2013)	5,48% (2008)	6,48% (2020)	0,07	6,25%
IDF Diabetes Atlas (International Diabetes Federation, 2013)	6,54% (2012)	7,22% (2030)	0,05	6,89%

[1] Werte gerundet; IPAM: Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik

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

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Canagliflozin/Metformin FDC + Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	39.567-63.964	34.344-55.521

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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

Aus den oben angegebenen Quellen kann von einer T2DM-Gesamtprävalenz in Deutschland zwischen 5,48% (Wilke et al., 2013) und 8,86% (Bundesversicherungsamt, 2012) ausgegangen werden.

Die Anteile der verschiedenen Behandlungsformen wurden aus der Analyse von Sittig und Friedel (Sittig und Friedel, 2013) bestimmt. Dort wurden aus allen identifizierten T2DM-Diabetikern durch Ausschluss von im Jahr 2011 nicht durchgängig in der untersuchten Krankenkasse Versicherten eine Auswertungsgruppe von 191.252 Patienten gebildet. Dadurch war sichergestellt, dass nur Patienten in die Auswertung gelangten, deren Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum erfasst worden waren (Sittig und Friedel, 2013).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den verschiedenen Therapielinien dargestellt. Um die angewendete Therapielinien genauer abzubilden und nur Verordnungen, die gemeinsam entstanden sind, auch gemeinsam zu erfassen, wurden die Verschreibungen quartalsmäßig erfasst und diese Ergebnisse dann über alle vier Quartale von 2011 gemittelt (Sittig und Friedel, 2013). Die prozentualen Angaben beziehen sich dabei auf die mittlere Patientenzahl (alle Typ-2-Diabetiker) pro Quartal (189.865 Patienten).

Tabelle 3-I: Anzahl der T2DM-Patienten in der Auswertungsgruppe nach Therapielinie im Jahr 2011 nach (Sittig und Friedel, 2013)

Therapieregime	**Anzahl behandelter Patienten pro Quartal, gemittelt über 4 Quartale (Anteil an allen T2DM-Patienten in Prozent)**
Orale Therapie und GLP-1 Analoga	86.764 (45,7%)
- davon Monotherapie	61.723 (32,5%)
- davon Zweifachtherapie[1]	22.411 (11,8%)
- davon Dreifachtherapie[1]	2540 (1,3%)
- davon Vierfachtherapie und mehr[1]	80 (0,0%)
Insulin-basierte Therapie	36.524 (19,2%)
Insulin Monotherapie	21.912 (11,5%)
Kombination Insulin+ein OAD oder GLP-1-Agonist	11.508 (6,1%)
- davon Insulin+Metformin	9510 (5,0%)
- davon Insulin+Sulfonylharnstoffe	1104 (0,6%)
- davon Insulin+Metformin+Sulfonylharnstoffe	1233 (0,6%)
- davon Insulin+anderes OAD oder GLP-1-Agonist	895 (0,5%)

[1] Inklusive Kombinationstherapien mit Insulin

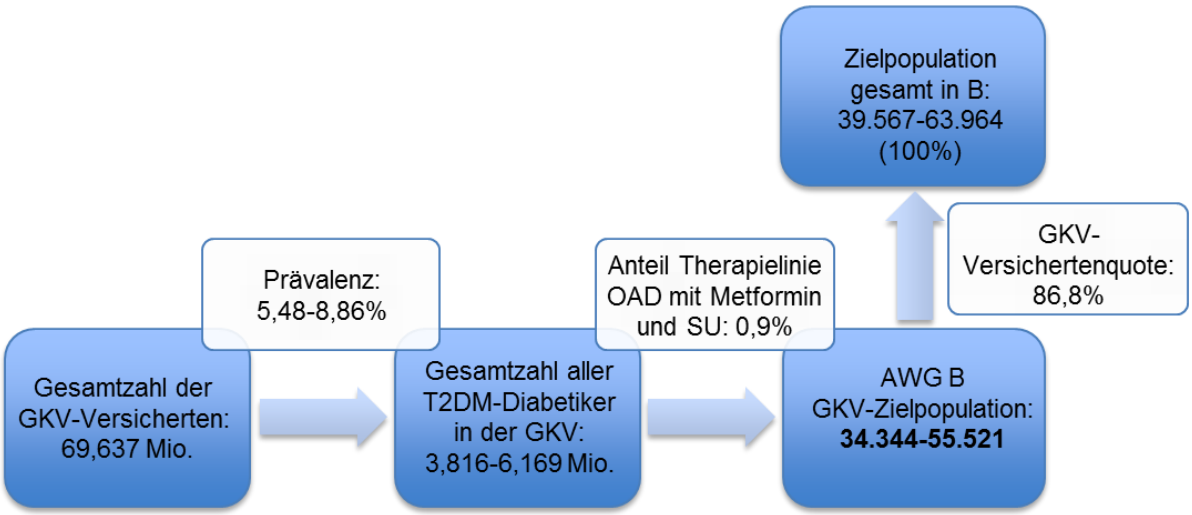
T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus; OAD: Orales Antidiabetikum; GLP-1: Glucagon-like Peptide-1

Tabelle 3-J: Kombinationstherapie auf Basis von Metformin und Sulfonylharnstoffderivaten (ohne Insulin) im Jahr 2011 nach (Sittig und Friedel, 2013)

Therapieregime	**Anzahl behandelter Patienten pro Quartal, gemittelt über 4 Quartale (Anteil an allen T2DM-Patienten in Prozent)**
Dreifachtherapie auf Basis von Metformin und Sulfonylharnstoffen (ohne Insulin)	1891 (1,0%)
Metformin+Sulfonylharnstoff+alpha-Glucosidasehemmer	121 (0,1%)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Glinid	32 (0,0%)
Metformin+Sulfonylharnstoff+Glitazon	90 (0,0%)
Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor	1506 (0,8%)
Metformin+Sulfonylharnstoff+GLP-1-Agonist	142 (0,1%)
Summe Metformin+Sulfonylharnstoff und ein OAD	**1749 (0,9%)**

T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus; OAD: Orales Antidiabetikum; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-like Peptide-1

Ausgehend von 69.637.000 GKV-Versicherten (Bundesministerium für Gesundheit, 2013) und einer Prävalenz zwischen 5,48% (Wilke et al., 2013) und 8,86% (Bundesversicherungsamt) ergeben sich eine geschätzte Gesamtpopulation von T2DM-Patienten in der GKV in Deutschland im Jahr 2011 zwischen 3,816 (Wilke et al., 2013) und 6,169 Millionen (Bundesversicherungsamt, 2012). Nach der Analyse des Instituts für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen (Sittig und Friedel, 2013) werden davon wie beschrieben ca. 0,9% mit einer Kombinationstherapie aus Metformin, einem Sulfonylharnstoff und einem weiteren OAD behandelt. Diese Zielpopulation in der GKV ist demnach zwischen **34.344 und 55.521** Patienten groß. Aus der Zahl der in der GKV versicherten Personen von ca. 69,637 Millionen (Bundesministerium für Gesundheit, 2013) und einer Gesamtpopulation von 80,2 Millionen (GKV-Versicherten, privat versicherten und nicht-versicherten Personen) ergibt sich eine GKV-Quote von 86,8%. Unter der Annahme, dass sich die Prävalenz und Therapiequote in der GKV auf die Nicht-GKV-Versicherten übertragen läßt, errechnet sich eine Zielpopulation in der gesamten deutschen Bevölkerung von 39.567-63.964 Patienten.



OAD: Orale Antidiabetika; SU: Sulfonylharnstoff; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes-Mellitus; AWG: Anwendungsgebiet

Abbildung 13: Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet B Canagliflozin/Metformin FDC + Sulfonylharnstoff (SU)

Diese Berechnung beruht auf den prozentualen Anteilen der verschiedenen Therapielinien in der Gesamtpopulation der T2DM-Diabetiker. Eine Einschränkung auf die Zielpopulation von T2DM-Patienten ≥18 Jahre ist hier noch nicht berücksichtigt. Der Anteil von T2DM-Patienten unter 18 Jahren ist allerdings vernachlässigbar (<0,13% (Sittig und Friedel, 2013; Wilke et al., 2013)). Mäßige bis schwere Einschränkungen der Nierenfunktion stellen im Sinne der Fachinformation eine Kontraindikation dar. Von einer Gabe von Canagliflozin/Metformin FDC wird bei Patienten dieser Gruppe abgeraten (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Die Verminderung der Patientenzahl und Kosten auf Grund von Einschränkungen der Nierenfunktion wird in Abschnitt 3.3.6, ‚Angaben zu Versorgungsanteilen' näher ausgeführt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Canagliflozin/Metformin FDC + Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Zusatznutzen nicht belegt	34.344-55.521

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurden in erster Linie die aktuellen und zur Behandlung von T2DM gültigen Leitlinien der BÄK, der DDG, der AkdÄ, der Kassenärztlichen

Bundesvereinigung (KBV) und der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften herangezogen. Des Weiteren wurde auf in diesen Leitlinien erwähnte Quellen zurückgegriffen.

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

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

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

[3] AkdÄ. 2009a. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) März 2009* [Online], 2. Auflage. Verfügbar: http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[4] AkdÄ. 2009b. Handlungsleitlinie Diabetes mellitus aus Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (2. Auflage). *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1, März 2009* [Online].

[5] Alvarez, G. F., Mavros, P., Nocea, G., et al. 2008. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. *Diabetes Obes Metab.,* 10 (Suppl. 1)**,** 8-15.

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

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

[8] BÄK, KBV & AWMF. 2010a. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen, Kurzfassung, Version 2.6. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm2-netzhaut/nvl-dm2-netzhaut-kurz-2.6.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[9] BÄK, KBV & AWMF. 2010b. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes - Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen, Kurzfassung, Version 2.8. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm2-fuss/nvl-dm2-fuss-kurz-2.8.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[10] BÄK, KBV & AWMF. 2011. Nationale VersorgungsLeitlinie - Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter, Langfassung, Version 1.2. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro/pdf/nvl-t2d-neuro-lang.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[11] BÄK, KBV & AWMF. 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung, 1. Auflage, Version 3, zuletzt geändert: April 2014. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf [Aufgerufen am 30.06.2014].

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

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

[14] Bays, H. 2009. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Current medical research and opinion,* 25**,** 671-81.

[15] Beckman, J. A., Creager, M. A. & Libby, P. 2002. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama,* 287**,** 2570-81.

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

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

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

[19] Bristol-Myers Sqibb & AstraZeneca. 2012. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Metforminhydrochlorid+Saxagliptin (Komboglyze) Modul 3A, Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-171/2012-11-14_Modul3A_Komboglyze.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

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

[21] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2010. Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr (Fahrerlaubnis-Verordnung - FeV), Stand: 03.05.2013. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/fev_2010/gesamt.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[22] Bundesministerium für Gesundheit. 2013. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. *BMG Kennzahlen, Daten, Bekanntmachungen* [Online]. Verfügbar: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf [Aufgerufen am 26.05.2014].

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

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

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

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

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

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

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

[30] Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., et al. 2014. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0.

[31] Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL & Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. 2011. Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie 2011. Verfügbar: http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

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

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

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

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

[36] Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli. 2013. AbZ-Pharma GmbH,. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 30.06.2014].

[37] Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 mg Filmtabletten. Stand: Januar. 2011. Heumann Pharma GmbH. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 30.06.2014].

[38] Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April. 2014. Janssen-Cilag International NV.

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

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

[41] Frykberg, R. G., Zgonis, T., Armstrong, D. G., et al. 2006. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg,* 45**,** S1-66.

[42] G-BA 2008. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide. *BAnz. Nr. 181 (S. 4 261) vom 27.11.2008*.

[43] G-BA. 2009. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV) vom 23. Juni 2009. *Bundesgesetzblatt* [Online], Teil 1, Nr 35. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-354/2009-07-01-RSAV20.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[44] G-BA. 2010a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni 2010. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17_AM-RL3_Glinide_TrG.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[45] G-BA. 2010b. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 17. Juni 2010. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[46] G-BA. 2010c. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember 2010. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

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

[48] G-BA. 2013b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lixisenatid. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[49] G-BA. 2013c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin vom 1. Oktober 2013. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[50] Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., et al. 2003. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med,* 348**,** 383-93.

[51] Garber, A. J., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., et al. 2013. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists,* 19(Suppl 2)**,** p. 5.

[52] Gerich, J. 2010. DPP-4 inhibitors: what may be the clinical differentiators? *Diabetes research and clinical practice,* 90**,** 131-40.

[53] Grächmann, N. & Albrecht, M. 2014. Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung (Gültig ab 1. Mai 2014). *Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen: Mensch und Sicherheit, Heft M115* [Online]. Verfügbar: http://www.bast.de/DE/FB-U/Fachthemen/BLL/Begutachtungsleitlinien-2014.pdf?__blob=publicationFile&v=4 [Aufgerufen am 07.07.2014].

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

[55] Grossman, E. & Messerli, F. H. 1996. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med,* 125**,** 304-10.

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

[57] Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., et al. 2011. Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein. Verfügbar: http://www.kvno.de/60neues/2012/dmp_qualibericht2010/index.html [Aufgerufen am 07.07.2014].

[58] Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., et al. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med,* 359**,** 1577-89.

[59] International Diabetes Federation. 2013. IDF Diabetes Atlas 6th Edition. Verfügbar: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

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

[61] IQWiG. 2012. Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten. Stand: 14.05.2012. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/V09-02-AB-Behandlung_der_Adipositas_bei_Patienten_mit_Diabetes_mellitus_Typ2.pdf.

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

[63] Jönsson, B. 2002. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia,* 45**,** S5-12.
[64] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med,* 355**,** 2427-43.
[65] Kanavos, P., van den Aardweg, S. & Schurer, W. 2012. Diabetes expenditure, burden of disease and management in 5 EU countries. Verfügbar: http://www2.lse.ac.uk/LSEHealthAndSocialCare/research/LSEHealth/MTRG/LSEDiabetesReport26Jan2012.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
[66] Kellerer, M. & Häring, H. U. 2011. *Epidemiologie, Klinik, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes,* Stuttgart, Thieme.
[67] Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., et al. 1989. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med,* 149**,** 2427-32.
[68] Köster, I., Schubert, I. & Huppertz, E. 2012. Fortschreibung der KoDiM-Studie: Kosten des Diabetes mellitus 2000-2009. *Dtsch Med Wochenschr,* 137**,** 1013-6.
[69] Law, M. R., Morris, J. K. & Wald, N. J. 2009. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj,* 338**,** b1665.
[70] Lean, M. E., Powrie, J. K., Anderson, A. S., et al. 1990. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med,* 7**,** 228-33.
[71] Lengerke, T. v., Hagenmeyer, E. G., Gothe, H., et al. 2010. Excess Health Care Costs of Obesity in Adults with Diabetes Mellitus: a Claims Data Analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 118**,** 496-504.
[72] Marrett, E., Stargardt, T., Mavros, P., et al. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes, obesity & metabolism,* 11**,** 1138-44.
[73] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie,* 4**,** 32-64.
[74] Matza, L. S., Boye, K. S., Yurgin, N., et al. 2007. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res,* 16**,** 1251-65.
[75] Mogensen, C. E. 1982. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed),* 285**,** 685-8.
[76] Mohamed, A. F., Zhang, J., Johnson, F. R., et al. 2013. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: Patient preferences. *Diabetes Metab,* 39**,** 397-403.
[77] Morbach, S., Müller, E., Reike, H., et al. 2008. Evidenzbasierte Diabetes - Leitlinie DDG: Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms, Update 2008. 2. Auflage. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Fusssyndrom_Update_2008.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
[78] Nauck, M. A., Del Prato, S., Meier, J. J., et al. 2011. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes care,* 34**,** 2015-22.
[79] NIH. 2012. Weight loss does not lower heart disease risk from type 2 diabetes. *NIH News* [Online]. Verfügbar: http://www.nih.gov/news/health/oct2012/niddk-19.htm [Aufgerufen am 07.07.2014].
[80] Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E., et al. 1995. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-

insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes research and clinical practice,* 28**,** 103-17.

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

[82] Orchard, T. 1998. Diabetes: a time for excitement—and concern: Hopeful signs exist that the ravages of diabetes can be tamed. *BMJ: British Medical Journal,* 317**,** 691-92.

[83] Ott, P., Benke, I., Stelzer, J., et al. 2009. Diabetes in Germany" (DIG)-Studie. Prospektive 4-Jahres-Studie zur Therapiequalität bei Typ-2-Diabetes in der Praxis. *Dtsch Med Wochenschr,* 134**,** 291-7.

[84] Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med,* 358**,** 2560-72.

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

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

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

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

[89] Reasner, C. A. 2008. Reducing cardiovascular complications of type 2 diabetes by targeting multiple risk factors. *J Cardiovasc Pharmacol,* 52**,** 136-44.

[90] Rejeski, W. J., Ip, E. H., Bertoni, A. G., et al. 2012. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *N Engl J Med,* 366**,** 1209-17.

[91] Robert Koch-Institut & Statistisches Bundesamt. 2005. Diabetes Mellitus (Heft 24). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ_47.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

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

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

[94] Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., et al. 2013. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med,* 369**,** 1317-26.

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

[96] Song, S. H. & Hardisty, C. A. 2009. Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years - clinical observation from a secondary care cohort. *Qjm,* 102**,** 799-806.

[97] Stiefelhagen, P. 2010. Unterschätztes Risiko für Typ-2-Diabetiker Lebensgefahr durch Hypoglykämien! *MMW - Fortschritte der Medizin,* 2010/17**,** 12.
[98] Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., et al. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj,* 321**,** 405-12.
[99] Tan, A. M., Muthusamy, L., Ng, C. C., et al. 2011. Initiation of insulin for type 2 diabetes mellitus patients: what are the issues? A qualitative study. *Singapore Med J,* 52**,** 801-9.
[100] Tomky, D., Cypress, M., Dang, D., et al. 2008. AADE 7™ Self-Care Behaviors - American Association of Diabetes Educators (AADE) Position Statement. Verfügbar: www.diabeteseducator.org/export/sites/aade/_resources/pdf/core_concepts/2012PDF/CCC_2012_AADE7SelfCareBehaviors_2011.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].
[101] Tschöpe, D., Bramlage, P., Binz, C., et al. 2011. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients--an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovascular diabetology,* 10**,** 66.
[102] Turnbull, F. 2008. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Bmj,* 336**,** 1121.
[103] Turnbull, F. M., Abraira, C., Anderson, R. J., et al. 2009. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia,* 52**,** 2288-98.
[104] Tzoulaki, I., Molokhia, M., Curcin, V., et al. 2009. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *Bmj,* 339**,** b4731.
[105] UK Prospective Diabetes Study Group 1998a. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet,* 352**,** 837-53.
[106] UK Prospective Diabetes Study Group 1998b. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Bmj,* 317**,** 703-13.
[107] Unick, J. L., Beavers, D., Jakicic, J. M., et al. 2011. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes care,* 34**,** 2152-7.
[108] von Lengerke, T. & Krauth, C. 2011. Economic costs of adult obesity: A review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. *Maturitas,* 69**,** 220-229.
[109] Whelton, P. K., He, J., Appel, L. J., et al. 2002. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *Jama,* 288**,** 1882-8.
[110] White, W. B., Cannon, C. P., Heller, S. R., et al. 2013. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med,* 369**,** 1327-35.
[111] Whitmer, R. A., Karter, A. J. & Yaffe, K. 2009. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Jama,* 301**,** 1565-72.
[112] Wiesner, T. 2010. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie. 69. Jahrestagung der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) in New Orleans, 5. bis 9. Juni 2009.

[113] Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., et al. 2013. Inzidenz und Prävalenz von Diabetes Mellitus Typ 2 in Deutschland. Eine Analyse auf Basis von 5,43 Mio. Patientendaten. *Dtsch Med Wochenschr,* 138**,** 69-75.

[114] Wille, E., Scholze, J., Alegria, E., et al. 2011. Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care,* 12**,** 205-18.

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

[116] Wing, R. R., Koeske, R., Epstein, L. H., et al. 1987. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med,* 147**,** 1749-53.

[117] Wright, A., Burden, A. C., Paisey, R. B., et al. 2002. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes care,* 25**,** 330-6.

[118] Wright, E. M. 2001. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *American journal of physiology. Renal physiology,* 280**,** F10-8.

[119] Zammitt, N. N. & Frier, B. M. 2005. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes care,* 28**,** 2948-61.

[120] Zanchetti, A. & Ruilope, L. M. 2002. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens,* 20**,** 2099-110.

[121] Zoungas, S., Patel, A., Chalmers, J., et al. 2010. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med,* 363**,** 1410-8.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Canagliflozin/Metformin FDC in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Kontinuierlich, Canagliflozin/Metformin FDC: zweimal täglich Glimepirid: einmal täglich	1095 (3x365)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin+Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte GKV-Zielpopulation	kontinuierlich: Metformin zweimal täglich[1] Humaninsulin (NPH): langwirksam, ein- bis zweimal täglich[1]	1095 - 1460 (3-4 x 365)	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

GKV: gesetzliche Krankenversicherung

[1] entsprechend (G-BA, 2013a)

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Das vorliegende Anwendungsgebiet schließt Patienten ein, die mit **Canagliflozin/Metformin FDC + Sulfonylharnstoff** behandelt werden (vgl. 3.1.1). Stellvertretend für die Sulfonylharnstoffe wurde Glimepirid gewählt.

Canagliflozin/Metformin FDC wird zweimal täglich oral verabreicht (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Die Therapie mit Canagliflozin/Metformin FDC erfolgt kontinuierlich, da es sich bei T2DM um eine chronische Erkrankung handelt. Es sind 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr notwendig.

Canagliflozin/Metformin FDC ist zugelassen in den Wirkstärken 50 mg Canagliflozin mit 850 mg oder 1000 mg Metformin sowie 150 mg Canagliflozin mit 850 mg oder 1000 mg Metformin (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Für Patienten, deren Blutzucker durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird, ist die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin/Metformin FDC 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 Canagliflozin/Metformin mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf Canagliflozin/Metformin FDC mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Glimepirid wird als Tablette in der Regel einmal täglich verabreicht (Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013). Die Behandlung erfolgt kontinuierlich. Es sind somit insgesamt pro Patient pro Jahr 365 Behandlungen notwendig.

Glimepirid wird laut Fachinformation in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt. Die Anfangsdosis beträgt 1 mg pro Tag (Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013). Bei nichtzufriedenstellender Stoffwechsellage kann diese Dosis schrittweise auf 4 mg gesteigert werden (Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013). Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg pro Tag (Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin wird oral verabreicht (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 Filmtabletten. Stand: Januar, 2011). Die Behandlung erfolgt kontinuierlich. Entsprechend der Kostenberechnung des G-BA in anderen Nutzenbewertungsverfahren wird eine zweimal tägliche Gabe berücksichtigt (G-BA, 2013a). Es sind somit insgesamt pro Patient pro Jahr 730 Behandlungen notwendig.

Metformin wird laut Fachinformation in Dosierungen 500 mg, 850 mg und 1000 mg eingesetzt. Als Anfangsdosis wird 500 bzw. 850 mg ein- bis zweimal täglich empfohlen (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 Filmtabletten. Stand: Januar, 2011). Abhängig von den Messungen des Blutzuckerspiegels kann diese Dosis schrittweise erhöht werden und auf zwei bis drei Einzeldosen verteilt werden (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 Filmtabletten. Stand: Januar, 2011). Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metformin täglich (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 Filmtabletten. Stand: Januar, 2011).

Humaninsulin wird subkutan verabreicht kontinuierlich über das ganze Jahr gegeben (Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. Stand: 30. Dezember, 2013). Prinzipiell ist eine Vielzahl von Insulinschemata möglich, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Für die Kombination mit Metformin wird gemäß bereits vorliegender Beschlüsse des G-BA (G-BA, 2013a; G-BA, 2013b) ein Basalinsulin (NPH, 100 I.E./ml) angenommen. Analog dieser Beschlüsse des G-BA (G-BA, 2013a; G-BA, 2013b) wird eine ein- bis zweimal tägliche Gabe berücksichtigt.

Das Insulindosierschema ist individuell unter Berücksichtigung der angestrebten Blutglucosespiegel, der verwendeten Insulinzubereitungen und der Lebensweise des Patienten festzulegen (Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. Stand: 30. Dezember, 2013). Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema (Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. Stand: 30. Dezember, 2013). Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag (Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. Stand: 30. Dezember, 2013).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Canagliflozin/Metformin FDC in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Kontinuierlich, Zweimal täglich Canagliflozin/Metformin FDC und einmal täglich Glimepirid	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Metformin+Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte GKV-Zielpopulation	Kontinuierlich zweimal täglich Metformin und ein- bis zweimal täglich Humaninsulin (NPH-Insulin)	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

GKV: gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Canagliflozin/Metformin FDC + Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	365	Canagliflozin/Metformin FDC: 2 Filmtabletten / Tag: 50 mg/ 850 oder 1000 mg oder 150 mg/ 850 oder 1000 mg Glimepirid: 1 Tablette/ Tag 1 mg oder 6 mg	Canagliflozin/Metformin FDC: DDD[1]: 100 oder 300 mg Canagliflozin + 1700 mg Metformin oder 2000 mg Metformin 365 x (100 mg oder 300 mg Canagliflozin) (á 2 Tabletten mit 50 mg 150 mg) + 365 x (1700 mg oder 2000 mg Metformin) (á 2 Tabletten mit 850 mg oder 1000 mg Metformin) = 36,5 g – 109,5 g Canagliflozin + 620,5 g – 730 g Metformin 365 DDD[1] = 730 Tabletten zzgl. Glimepirid: Minimal: 365 x 1 mg = 365 mg Maximal: 365 x 6 mg = 2190 mg 365 DDD[1] = 365 Tabletten

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin+Human-insulin (NPH-Insulin)	gesamte GKV-Zielpopulation	365	Metformin: 2 Tabletten/ Tag Metformin 1000 mg Humaninsulin: 37,8-75,6 I.E./Tag[2] ein- bis zweimal täglich	Metformin DDD[1] 2g oral 365 x 2g = 730 g 365 DDD[1] = 730 Tabletten Humaninsulin (NPH-Insulin): Von: 365 x 0,5 x 75,6 = 13.797 I.E. Bis 365 x 1 x 75,6 = 27.594 I.E.

[1] DDD: defined daily dose gemäß Anatomisch-Therapeutisch-Chemischem (ATC) Index

[2] durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5-1 I.E./kg Köpergewicht/Tag; Bezug: durchschnittliches Köpergewicht in Deutschland 75,6 kg („Mikrozensus 2009“) (G-BA, 2013a; G-BA, 2013b)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; I.E.: Internationale Einheit

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Canagliflozin/Metformin FDC wird zweimal täglich in einer Dosierung von 50 mg/ 850 mg, 50 mg/ 1000 mg, 150 mg/ 850 mg oder 150 mg/ 1000 mg oral verabreicht ((Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014)). Die Therapie der chronischen Erkrankung T2DM erfolgt ganzjährig über 365 Tage.

Die tägliche Erhaltungsdosis (DDD) für Canagliflozin/Metformin FDC wurde von der World Health Organization (WHO) noch nicht festgelegt. Deshalb wird in allen Anwendungsgebieten Canagliflozin mit einer DDD sowohl von 100 mg als auch von 300 mg oral dargestellt. Für Metformin beträgt die tägliche Erhaltungsdosis 2g oral (DIMDI, 2014) bei einer zweimal täglichen Gabe. Für die Canagliflozin/Metformin FDC werden 850 mg bis 1000 mg Metformin pro Tag berücksichtigt.

Glimepirid wird einmal täglich oral über 365 Tage eines Jahres gegeben ((Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013)). Als tägliche Erhaltungsdosis ist für Glimepirid 2 mg oral festgelegt worden (DIMDI, 2014). Der Verbrauch von Glimepirid wird entsprechend der Darstellung des G-BA im Rahmen von bisher erfolgten Nutzenbewertungen in der Indikation T2DM mit der niedrigsten als auch der höchsten zugelassenen Dosierung in Höhe von 1 mg und 6 mg berücksichtigt (Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013; G-BA, 2013a; G-BA, 2013b). Dies erfolgt vor dem Hintergrund der standardmäßigen Aufdosierung von Glimepirid gemäß Fachinformation als auch der größeren Kostenunterschiede zwischen Glimepirid-Wirkstärken als bei andern Wirkstoffen wie z. B. Metformin (Lauer-Fischer, 2014). Der Festbetrag für Glimepirid 1 mg und 6 mg variiert

zwischen 16,87 € und 82,53 € für eine N3-Packung, während der Festbetrag für Metformin in der N3-Packungsgröße lediglich zwischen 16,18 € für Metformin 500 mg und 18,78 € für Metformin 1000 mg schwankt. Die Verbrauchs- und Kostenschätzung wird dadurch exakter erhoben.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Canagliflozin/Metformin FDC in Kombination mit Glimepirid beträgt 36,5 – 109,5 g Canagliflozin, 620,5 – 730 g Metformin und 365 – 2190 mg Glimepirid. Im Jahr werden insgesamt 1095 Tabletten pro Patient gegeben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin wird oral verabreicht (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 Filmtabletten. Stand: Januar, 2011). Die Behandlung erfolgt kontinuierlich. Entsprechend der Kostenberechnung des G-BA in anderen Nutzenbewertungsverfahren wird eine zweimal tägliche Gabe berücksichtigt (G-BA, 2013a).

Metformin wird oral zweimal täglich über 365 Tage eines Jahres gegeben. Als tägliche Erhaltungsdosis sind für Metformin 2 g oral festgelegt worden (DIMDI, 2014).

Humaninsulin wird subkutan verabreicht kontinuierlich über das ganze Jahr gegeben (Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. Stand: 30. Dezember, 2013). Die tägliche Erhaltungsdosis beträgt 40 I.E./ Tag parenteral (DIMDI, 2014). Für die Kombination mit Metformin wird gemäß bereits vorliegender Beschlüsse des G-BA (G-BA, 2013a; G-BA, 2013b) ein Basalinsulin (NPH, 100 I.E./ml) angenommen. Analog dieser Beschlüsse des G-BA (G-BA, 2013a; G-BA, 2013b) wird eine ein- bis zweimal tägliche Gabe berücksichtigt.

Das Insulindosierschema ist individuell unter Berücksichtigung der angestrebten Blutglucosespiegel, der verwendeten Insulinzubereitungen und der Lebensweise des Patienten festzulegen (Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. Stand: 30. Dezember, 2013). Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema (Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. Stand: 30. Dezember, 2013). Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag (Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. Stand: 30. Dezember, 2013).

Für Humaninsulin wird analog früherer Beschlüsse des G-BA (G-BA, 2013a; G-BA, 2013b) eine Spanne errechnet, die sich gemäß Fachinformation (Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. Stand: 30. Dezember, 2013) auf einen durchschnittlichen Insulinbedarf von 0,5 - 1 I.E./kg Körpergewicht/Tag bezieht. Das Durchschnittsgewicht von 75,6 kg in Deutschland wurde, ebenfalls entsprechend (G-BA, 2013a; G-BA, 2013b) dem Mikrozensus 2009 (Statistisches Bundesamt, 2009) entnommen.

Als Jahresdurchschnitt werden 730 g Metformin und 13.797-27.594 I.E. Humaninsulin (NPH-Insulin) berücksichtigt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro[c]**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Canagliflozin Metformin FDC in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	Canagliflozin/Metformin FDC: Vokanamet® 50 mg/ 850 mg Filmtabletten, 180 Stk.: 226,58 €[b] Vokanamet® 50 mg/ 1000 mg Filmtabletten, 180 Stk.: 226,58 €[b] Vokanamet® 150 mg/ 850 mg Filmtabletten, 180 Stk.: 330,61 €[b] Vokanamet® 150 mg/ 1000 mg Filmtabletten, 180 Stk.: 330,61 €[b]	Vokanamet® 50 mg/ 850 mg oder Vokanamet® 50 mg/ 1000 mg: 212,84 € Vokanamet® 150 mg/ 850 mg oder Vokanamet® 150 mg/ 1000 mg: 311,11 €
	Glimepirid: Glimepirid 1 mg, 180 Stk./ Pck., N3: 16,87 €[a] (FB) Glimepirid 6 mg, 180 Stk./ Pck., N3: 82,53 €[a] (FB)	Glimepirid 1 mg: 14,61 € Glimepirid 6 mg: 75,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Metformin+Humaninsulin (NPH-Insulin)	Metformin, 1000 mg, 180 Tabl./ Pack., N3: 18,78 €[a] (FB)	16,36 €
	Humaninsulin (NPH-Insulin) für Pen, Injektionssuspension in Patrone, 10x3 ml (100 I.E./ml), N2: 89,64 €[a] (FB)	81,62 €

Stk: Stück; Tabl.: Tabletten; Pck.: Packung; FB: Festbetrag

a: Stand Lauer-Taxe 01.07.2014 (Lauer-Fischer, 2014)

b: (Lauer-Fischer, 2014)

c: Die einzelnen Berechnungsschritte sind (Janssen-Cilag GmbH, 2014) zu entnehmen.

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

T2DM ist eine chronische Erkrankung, die eine kontinuierliche Behandlung erfordert. Es wird daher davon ausgegangen, dass vom Arzt Großpackungen verschrieben werden. Entsprechend wurden die Preise und Kosten aus den größten verfügbaren, wirtschaftlichsten Packungen berechnet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Canagliflozin/Metformin FDC ist in den folgenden vier Kombinationen im Markt verfügbar: 50 mg/ 850 mg, 50 mg/ 1000 mg, 150 mg/ 850 mg, 150 mg/ 1000 mg. Die größte Packungsgröße für alle Wirkstärkenkombinationen enthält jeweils 180 Tabletten. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Canagliflozin/Metformin FDC 50 mg/850 mg sowie für

50 mg/ 1000 mg mit jeweils 180 Tabletten beträgt 226,58 €, für Canagliflozin/Metformin FDC 150 mg/ 850 mg sowie für 150 mg/1000 mg mit jeweils 180 Tabletten 330,61 € (Lauer-Fischer, 2014)

Die tägliche Erhaltungsdosis (DDD) für Canagliflozin/Metformin FDC wurde von der World Health Organization (WHO) noch nicht festgelegt. Deshalb wird in allen Anwendungsgebieten Canagliflozin mit einer DDD sowohl von 100 mg als auch von 300 mg oral dargestellt. Für Metformin beträgt die tägliche Erhaltungsdosis 2 g oral (DIMDI, 2014) bei einer zweimal täglichen Gabe.

Von dem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (außer Rabatte nach § 130a Absatz 8 SGB V) abzuziehen. Dies ist der Apothekenabschlag in Höhe von 1,80 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V und der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel. Der Abgabepreis, auf den der Herstellerrabatt in Höhe von 7% zu beziehen ist, beträgt für Canagliflozin/Metformin FDC 50 mg/850 mg sowie für 50 mg/1000 mg mit jeweils 180 Tabletten 170,52 € sowie für Canagliflozin/Metformin FDC 150 mg/850 mg sowie für 150 mg/1000 mg mit jeweils 180 Tabletten 252,81 € (Lauer-Fischer, 2014). Von dem AVP sind somit für Canagliflozin/Metformin FDC 50 mg/850 mg sowie für 50 mg/1000 mg 11,94 € Herstellerrabatt und 1,80 € Apothekenabschlag abzuziehen. Für Canagliflozin/Metformin FDC 150 mg/ 850 mg sowie für 150 mg/ 1000 mg reduziert sich der AVP um 17,70 € Herstellerrabatt und 1,80 € Apothekenabschlag.

Die Angaben zu **Glimepirid** beruhen auf dem Festbetrag in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 01.07.2014 (Lauer-Fischer, 2014) für eine Wirkstärke von Glimepirid 1 mg und 6 mg (entsprechend der Darstellung des G-BA im Rahmen von bisher erfolgten Nutzenbewertungen in der Indikation T2DM, vgl. 3.3.2).

Für Glimepirid beträgt der Festbetrag auf Ebene des AVP in der Wirkstärke 1 mg mit 180 Tabletten 16,87 €, für 6 mg, 180 Stück 82,53 € (Lauer-Fischer, 2014). Von dem Festbetrag sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (außer Rabatte nach § 130a Absatz 8 SGB V) abzuziehen. Dies ist der Apothekenabschlag in Höhe von 1,80 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V und der Generikarabatt in Höhe von 10% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel. Der Abgabepreis, auf den der Generikarabatt in Höhe von 10% zu beziehen ist, beträgt für Glimepirid 1 mg mit 180 Tabletten 4,65 € und 56,59 € für Glimepirid 6 mg mit 180 Stück. Von dem AVP sind somit für Glimepirid 1 mg, 180 Tabletten 0,47 € Generikarabatt und 1,80 € Apothekenabschlag abzuziehen. Für Glimepirid 6 mg, 180 Stück werden neben 1,80 € Apothekenabschlag 5,66 € Generikarabatt abgezogen.

Die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten betragen

- für Canagliflozin/Metformin FDC 50 mg/850 mg sowie für 50 mg/1000 mg jeweils für eine Packung mit 180 Tabletten 212,84 €,
- für Canagliflozin/Metformin FDC 150 mg/850 mg sowie für 150 mg/1000 mg je Packung mit 180 Stück 311,11 €,
- zuzüglich für Glimepirid 1mg, 180 Stk., N3 14,61 € und für Glimepird 6 mg, 180 Tabletten, N3 75,07 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben zu **Metformin und Humaninsulin** beruhen auf den Arzneimittelpreisen und Festbeträgen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 01.07.2014 (Lauer-Fischer, 2014).

Metformin ist in den folgenden drei Wirkstärken auf dem Markt verfügbar: 500 mg, 850 mg und 1000 mg (Lauer-Fischer, 2014). Die tägliche Erhaltungsdosis für Metformin beträgt 2000 mg oral (DIMDI, 2014) bei einer zweimal täglichen Gabe.

Die größte Packungsgröße mit einer Wirkstärke von 1000 mg enthält 180 Tabletten. Da Metformin festbetragsgeregelt ist (Lauer-Fischer, 2014), erfolgt die Berechnung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten auf Basis des Festbetrags.

Der Festbetrag auf AVP-Ebene beträgt für Metformin in der Wirkstärke 1000 mg mit 180 Tabletten 18,78 € (Lauer-Fischer, 2014). Von dem Festbetrag sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (außer Rabatte nach § 130a Absatz 8 SGB V) abzuziehen. Dies ist der Apothekenabschlag in Höhe von 1,80 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V und der Generikarabatt in Höhe von 10% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel. Für die Umrechnung des Festbetrages vom Niveau auf der Ebene des Apothekenverkaufspreises incl. Mehrwertsteuer auf die Ebene des Herstellerabgabepreises wurde die am 01.07.2014 gültige Arzneimittelpreisverordnung zugrunde gelegt. Der Herstellerabgabepreis, auf den der Generikarabatt in Höhe von 10% zu beziehen ist, beträgt für Metformin 1000 mg mit 180 Tabletten 6,17 €. Von dem AVP sind somit für Metformin 1000 mg mit 180 Tabletten 0,62 € Generikarabatt und 1,80 € Apothekenabschlag abzuziehen.

Als Humaninsulin (NPH-Insulin) wird entsprechend früherer G-BA Beschlüsse zur Nutzenbewertung (vgl. Abschnitt 3.3.2) eine Wirkstärke von Humaninsulin von 100 I.E./ml und ein berücksichtigt.

Auf AVP-Ebene beträgt der Festbetrag von Humaninsulin (NPH-Insulin) für einen Pen mit 100 I.E./ ml (Injektionssuspension in Patrone, 10x3 ml, N2) 89,64 € (Lauer-Fischer, 2014). Von dem Festbetrag sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (außer Rabatte nach § 130a Absatz 8 SGB V) abzuziehen. Dies ist der

Apothekenabschlag in Höhe von 1,80 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V und der Generikarabatt in Höhe von 10% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel. Für die Umrechnung des Festbetrages vom Niveau auf der Ebene des Apothekenverkaufspreises incl. Mehrwertsteuer auf die Ebene des Herstellerabgabepreises wurde die am 01.07.2014 gültige Arzneimittelpreisverordnung zugrunde gelegt. Der Herstellerabgabepreis, auf den der Generikarabatt in Höhe von 10% zu beziehen ist, beträgt für Humaninsulin (NPH-Insulin, Pen, Injektionssuspension in Patrone, 10x3 ml (100 I.E./ml), N2)62,21 €. Von dem AVP sind somit für Humaninsulin (NPH-Insulin 100 I.E.,3x10 ml, N2) 6,22 € Generikarabatt und 1,80 € Apothekenabschlag abzuziehen.

Die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten betragen für Metformin 1000 mg 16,36 € für eine Packung mit 180 Tabletten und für Humaninsulin mit 100 I.E./ ml (NPH-Insulin, 10x3 ml, N2) 81,62 €.

Bei Berechnung der „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener abatte“ müsste auch das Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V berücksichtigt werden, wenn dieser Abschlag für das zu bewertende Arzneimittel Canagliflozin/Metformin FDC in Kombination mit Glimepirid oder für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu leisten ist. Dies ist nicht der Fall: Die Kosten von Canagliflozin/Metformin FDC werden auf Basis des Preises zur Markteinführung am 15.08.2014 berechnet. Für die Berechnung der Kosten von Glimepirid als auch der zVT sind keine Abschläge nach §130a Absatz 3a SGB V zu berücksichtigen, da hier Kosten in Höhe der Festbeträge abzüglich Generikarabatt nach §130a Absatz 3b SGB V und Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V angesetzt werden. Ein Preismoratoriumsabschlag muss daher bei keinem der berücksichtigten Arzneimittel abgezogen werden.

In Abschnitt 3.3.5 werden mit den gerundeten tatsächlichen GKV-Kosten gemäß 3.3.3 die Jahrestherapiekosten berechnet. Als Zwischenschritt werden hierfür die genauen Kosten pro Tablette ermittelt und auf den Jahresdurchschnittsverbrauch hochgerechnet. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend Abschnitt 3.3.4 werden addiert. Diese Jahrestherapiekosten werden gerundet und anschließend mit der gesamten GKV-Zielpopulation multipliziert, um die GKV-Jahrestherapiekosten zu ermitteln.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Canagliflozin/Metformin FDC in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Canagliflozin/Metformin FDC: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	3x pro Jahr	3
		Glimepirid: Kontrolle Leberfunktion und Blutbild (Leukozyten- und Thrombozytenzahl) Kontrolle Blutzucker, HbA_{1c}	4x pro Jahr	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin+Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte GKV-Zielpopulation	Metformin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	3x pro Jahr	3
		Humaninsulin (NPH): Blutzuckerteststreifen und Lanzetten Einmalnadeln	1-3 Messungen pro Tag 1-2 pro Tag	365-1095 365-730

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn

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

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

Für Canagliflozin/Metformin FDC wird eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion gefordert (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014). Abhängig von der Nierenfunktion wird eine Überprüfung vor Beginn der Behandlung und dann mindestens einmal pro Jahr gefordert. Ebenso soll vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen, sowie bei Patienten, deren Nierenfunktion sich einer mäßigen

Nierenfunktionsstörung annähert, mindestens zwei- bis viermal pro Jahr die Nierenfunktion getestet werden. Da zur Bestimmung der jeweiligen Anteile dieser Gruppen keine verlässlichen Daten vorliegen, wird für die Berechnungen im Rahmen dieses Dossiers eine angenommene durchschnittliche Frequenz von dreimal pro Jahr zu Grunde gelegt.

Die Behandlung mit Glimepirid erfordert eine regelmäßige Überprüfung der Leberwerte und des Blutbilds sowie des Blutzuckers und HbA_{1c}-Wertes (Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013) Genaue Frequenzen für diese Untersuchungen sind auch hier nicht spezifiziert. Als regelmäßiger Abstand wurde für das vorliegende Dossier eine einmal pro Quartal stattfindende Untersuchung angenommen, da in den Therapieleitlinien der NVL dies als Frequenz für die Therapieüberwachung von Patienten mit Typ-2-Diabetes, insbesondere für HbA_{1c}, empfohlen wird (BÄK et al., 2014). Dies wurde deshalb auch als Untersuchungshäufigkeit für die anderen Stoffwechselparameter angenommen.

Für Metformin wird ebenfalls eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion gefordert (Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 Filmtabletten. Stand: Januar, 2011). Unter Metformin-Behandlung sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion eine Kontrolle mindestens jährlich erfolgen, bei Patienten deren Serumkreatinin-Spiegel an der oberen Grenze des Normbereiches liegt sowie bei älteren Patienten mindestens zwei- bis viermal jährlich. Da auch hier zur Bestimmung der jeweiligen Anteile dieser Gruppen keine verlässlichen Daten vorliegen, wird für die Berechnungen wie bei Canagliflozin/Metformin FDC eine durchschnittliche Frequenz von dreimal pro Jahr angenommen.

Der G-BA bestätigt in einem Artikel zu Verordnungseinschränkungen bei Harn- und Blutzuckerteststreifen auf seiner Webseite (G-BA, 2011) die Notwendigkeit von Blutzuckerteststreifen für insulinpflichtige Diabetiker:

„Insulinpflichtige Diabetiker sind darauf angewiesen, dass sie ihrem Körper zum Teil mehrfach täglich vor den Mahlzeiten über Spritzen oder mit Hilfe einer Pumpe Insulin zuführen. Zuvor müssen die Patientinnen und Patienten ihren Blutzuckerwert selbst messen, damit sie die Menge an Insulin möglichst präzise an den aktuellen Bedarf anpassen können. Deshalb benötigt diese Patientengruppe Blutzuckerteststreifen; die Kosten dafür werden weiterhin uneingeschränkt von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen.“

Zur Gewinnung der Blutprobe benötigen die Patienten zudem Lanzetten, um die Blutzuckerselbstmessung durchführen zu können.

Für die Applikation von Humaninsulin sind weiterhin regelhaft Einmalnadeln erforderlich (G-BA, 2014a).

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden daher bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt (G-BA, 2013c; G-BA, 2014a). Da es bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin um insulinpflichtige Diabetiker handelt, werden Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln in die

Bewertung mit einbezogen. Bei stabiler Stoffwechsellage sind Blutglucoseselbstkontrollen ein- bis dreimal täglich durchzuführen (G-BA, 2013c). Da als Behandlungsmodus eine ein- bis zweimal tägliche Applikation von Insulin angenommen wird, werden auch ein bis zwei Einmalnadeln pro Tag für die Berechnungen berücksichtigt.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Nierenfunktionstest	0,25 €
Leberfunktionstest	5,25 €
Blutbild (Leukozyten und Thrombozytenzählung)	0,50 €
Blutzuckermessung (=Glucose- und HbA_{1c}-Bestimmung)	4,25 €
Blutzuckerteststreifen	12,00 € pro Packung[1]
Lanzetten	3,80 € pro Packung[1]
Einmalnadeln	22,80 € pro Packung[1]

[1] Anzahl Teststreifen/Packung: 50 Stück; Anzahl Lanzetten/Packung: 200 Stück, Anzahl Einmalnadeln/Packung: 100 Stück (G-BA, 2014b)

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

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

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

Tabelle 3-K: Labordiagnostik – Kosten der Einzelleistungen

Laborparameter	**EBM-Ziffer**	**Kosten (€)**
Niere		
Kreatinin	32066	0,25 €
Leberfunktion		

Laborparameter	EBM-Ziffer	Kosten (€)
Alkalische Phosphatase	32068	0,25 €
Gesamt Bilirubin	32058	0,25 €
Gamma-Glutamyl-Transferase	32071	0,25 €
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	32069	0,25 €
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	32070	0,25 €
Thromboplastinzeit (Plasma)	32113	0,60 €
Albumin	32435	3,40 €
Blutbild		
Leukozyten	32036	0,25 €
Thrombozyten	32037	0,25 €
Blutzucker		
Glucose	32057	0,25 €
HbA_{1c}	32094	4,00 €

HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Quelle: (KBV, 2014)

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln sind aus einem vorliegenden G-BA-Beschluss übernommen: sie wurden auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen (G-BA, 2014a).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Canagliflozin/Metformin FDC in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	Nierenfunktionstest Leberfunktionstest Blutbild Blutzucker-bestimmung	0,75 € 21,00 € 2,00 € 17, 00 € Gesamt: 40,75 €	1.399.518,00-2.262.480,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin+Human-insulin (NPH-Insulin)	gesamte GKV-Zielpopulation	Nierenfunktionstest Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	0,75 € 87,60-262,80 € 6,94-20,81 € 83,22-166,44 € Gesamt: 178,51-450,80 €	6.130.747.44-25.028.866,80 €

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn

a: Die einzelnen Berechnungsschritte sind (Janssen-Cilag GmbH, 2014) zu entnehmen.

Die Spanne bei den Kosten für die zVT ergibt sich aus den notwendigen Messungen des Blutzuckers von ein- bis dreimal täglich für die optimale Einstellung der Insulindosierung und der angenommenen Insulinapplikation ein- bis zweimal täglich. Die Kosten für die einzelnen GKV-Kosten pro Jahr wurden auf glatte Centbeträge gerundet und die Summe der Zusatzkosten dann mit der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe Tabelle 3-1) multipliziert: Die untere Spanne der Zusatzkosten der zVT wird dabei mit der Untergrenze der GKV-Zielpopulation und die Obergrenze der Zusatzkosten mit der Obergrenze der GKV-Zielpopulation multipliziert. Somit werden die minimalen und maximalen Zusatzkosten für die GKV-Population dargestellt.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen

nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a,d]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Canagliflozin/Metformin FDC in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	gesamte GKV-Zielpopulation	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]
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Metformin+Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte GKV-Zielpopulation	620,23-1.267,89 €[e]	21.301.179,12-70.394.520,69 €[e]

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Die Spanne beruht auf den unterschiedlichen Kosten für Glimepirid 1 mg und 6 mg.

c: Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten wird ermittelt durch Multiplikation der Jahrestherapiekosten von Canagliflozin/Metformin FDC + Glimepirid 1 mg mit der Untergrenze der GKV-Zielpopulation. Für die Obergrenze werden Canagliflozin/Metformin FDC + Glimepirid 6 mg mit der Obergrenze der GKV-Zielpopulation multipliziert.

d: Die einzelnen Berechnungsschritte sind (Janssen-Cilag GmbH, 2014) zu entnehmen.

e: 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 (G-BA, 2013a; G-BA, 2013b).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Vokanamet® ist eine fixe Kombination aus zwei oral einzunehmenden blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit unterschiedlichen, sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismen: Canagliflozin, ein Inhibitor des SGLT-2-Transporters (Natrium-Glucose-Cotransporter-2) und Metformin, ein Mitglied der Klasse der Biguanide.

Gemäß Fachinformation wird Vokanamet® als Canagliflozin/Metformin Fixkombination (FDC) angewendet

bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ 2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (A.1), bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten (A.2).

- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (B und C) (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Vokanamet® darf bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 oder CrCl <60 ml/min) nicht angewendet werden. Dies ist auf den Wirkstoff Metformin zurückzuführen. Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 60 ml/min/1,73 m^2 bis <90 ml/min/1,73 m^2 oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von 60 ml/min bis <90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Da Metformin zum Teil über die Nieren ausgeschieden wird und bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion besonders hoch ist, sollte Vokanamet® bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Das Risiko eines Volumenmangels im Zusammenhang mit Canagliflozin sollte beachtet werden. Canagliflozin wird bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, nicht empfohlen.

Vokanamet® wird bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, weil es den Wirkstoff Metformin enthält. Klinische Erfahrungen mit Vokanamet® bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen nicht vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vokanamet® bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014).

Zur Bestimmung der Größe der Patientenpopulation, die Canagliflozin/Metformin FDC auf Grund einer eingeschränkten Nierenfunktion oder der gleichzeitigen Anwendung von Schleifendiuretika nicht bekommen soll, wurde in der Analyse von Sittig und Friedel der Patientenanteil mit relevanter Nierenproblematik für die verschiedenen Therapielinien bestimmt(Sittig und Friedel, 2013). Dazu wurde unter allen in der Stichprobe identifizierten T2DM-Patienten über einen Filter, der eine Reihe von ICD10-Diagnosen, OPS-Schlüssel, Gebührenordnungsnummern und ATC-Codes von Arzneimittelverschreibungen berücksichtigt (Sittig und Friedel, 2013) siehe auch Tabelle 3-L) eine Population bestimmt, die keine, oder nur eine geringe Einschränkung der Nierenfunktion hat und keine Schleifendiuretika erhält. Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit Diabetes, für die Canagliflozin/Metformin FDC aufgrund einer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen wird, konnten die Kassendaten nicht herangezogen werden. Eine Leberfunktionsstörung wird anhand von fünf Kriterien (drei Laborwerte und zwei klinische Befunde) für die Ermittlung des Child-Pugh Scores festgestellt. Diese Kriterien liegen in den Kassendaten naturgemäß nicht vor, sodass hierzu keine Angaben gemacht werden können. In der Analyse von Sittig und Friedel betrug die Rate der Patienten mit Niereninsuffizienz für die Gesamtpopulation der T2DM-Patienten 28%. In den Versorgungsanteil geht jedoch der für das AWG jeweils separat ermittelte Anteil Patienten mit Niereninsuffizienz ein, der über oder unter der durchschnittlichen Niereninsuffizienzrate von 28% liegen kann.

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

ICD 10	**Diagnosen (ambulante und stationäre Behandlungen)**
N18.3	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
N18.4	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4
N18.5	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
Z49	Dialysebehandlung
Z99.2	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
P96.0	Angeborene Niereninsuffizienz
OPS	**Operations- und Prozedurenschlüssel (stationäre Behandlungen)**
8.854	Hämodialyse
8.857	Peritonealdialyse
GONr	**Gebührenordnungsnummern des EBM (ambulante Behandlungen)**
04560	Zusatzpauschale kontinuierliche Betreuung eines chronisch niereninsuffizienten Patienten

ICD 10	**Diagnosen (ambulante und stationäre Behandlungen)**
04566	Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 04564 und 04565 für die Durchführung einer Trainingsdialyse
13600	Zusatzpauschale kontinuierliche Betreuung eines chronisch niereninsuffizienten Patienten
13610	Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei Hämodialyse, Peritonealdialyse und Sonderverfahren
13611	Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei Peritonealdialyse
13612	Zuschlag zu den GOP 13610 und 13611 für die Durchführung einer Trainingsdialyse
40823	Kostenpauschale für Dialyse bei Versicherten ab vollendetem 18. Lebensjahr
40824	Kostenpauschale für Dialyse bei Versicherten ab vollendetem 18. Lebensjahr am Wohnort
40826	Kostenpauschale für Peritonealdialyse bei Versicherten ab vollendetem 18. Lebensjahr am Wohnort
40827	Kostenpauschale für intermittierende Peritonealdialyse für Versicherte ab vollendetem 18. Lebensjahr am Wohnort
40828	Kostenpauschale für Dialyse ab dem vollendeten 18. Lebensjahr bei Ferien- oder berufsbedingtem Aufenthalt
40836	Zuschlag zu der Kostenpauschale 40815, 40817, 40818, 40819, 40824, 40826 bis 40828 für die Infektionsdialyse
40838	Zuschlag zur Kostenpauschale 40817, 40819, 40827 oder 40828 für die intermittierende Peritonealdialyse
ATC	**Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Kodierung des Wirkstoffs (Verordnungen von Schleifendiuretika)**
C03CA	Sulfonamide, rein
C03CB	Sulfonamide und Kalium, in Kombination
C03CC	Aryloxyessigsäure-Derivate
C03CD	Pyrazolon-Derivate
C03CX	Andere High-ceiling-Diuretika

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

Über die Behandlungsquoten der Patienten ohne mäßiggradige Niereninsuffizienz oder der gleichzeitigen Anwendung von Schleifendiuretika im vorliegenden AWG gibt ebenfalls die Analyse von Sittig und Friedel Auskunft (Sittig und Friedel, 2013). Wird die GKV-Zielpopulation analog Abschnitt 3.2.4 mit den Daten für diese Patienten betrachtet, reduziert sich die Anzahl der in Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff behandelten Patienten von 1.749 auf 1.391 Patienten in der Auswertungsgruppe um 20,4%. Damit verkleinert sich die GKV-Zielpopulation auf **27.338-44.195** Patienten.

Da im Moment noch keine Studien zur Anwendung im Versorgungsalltag vorliegen, kann über Patientenpräferenzen in Bezug auf die Behandlung mit Canagliflozin/Metformin FDC

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

Die antihyperglykämische Therapie mit OAD wie Canagliflozin/Metformin FDC wird in der Regel von niedergelassenen Ärzten (Hausärzte, Internisten, Diabetologen) verordnet und überwacht. Die Hospitalisierungsrate mit der Hauptdiagnose Diabetes (Typ-1 und Typ-2) ist niedrig und betrug nach Angaben des Bundesversicherungsamtes im Jahr 2011 2,70% (Bundesversicherungsamt, 2012). Folglich führt auch die Hospitalisierungsrate zu keiner Verminderung der Versorgungsanteile.

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

Um die Größe der Patientenpopulation, die Canagliflozin/Metformin FDC + Sulfonylharnstoff aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion nicht erhalten kann, zu bestimmen, wurde in der Analyse von Sittig und Friedel (Sittig und Friedel, 2013) diese Patientengruppe in der Stichprobe bestimmt. Im Ergebnis wurde im AWG D ein Anteil von 20,4% der Patienten in der Zielpopulation ermittelt, die die Kriterien erfüllt, die sie von der Behandlung mit Canagliflozin/Metformin FDC + Sulfonylharnstoff ausschließen. Eine entsprechende Verringerung der GKV-Jahrestherapiekosten für Canagliflozin/Metformin FDC in der Wirkstärke 50 mg/ 850 mg oder 1000 mg in Kombination mit Glimepirid von 32.062.184,64 € - 58.639.059,36 € (Tabelle 3-10) auf 25.521.663,28 € - 46.676.991,20 € kann daher angenommen werden. Für Canagliflozin/Metformin FDC in der Wirkstärke 150 mg / 850 mg oder 1000 mg in Kombination mit Glimepirid reduzieren sich die GKV-Jahrestherapiekosten von 45.749.642,40 € - 80.766.398,70 € auf 36.416.949,80 € - 64.290.466,50 €.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus der verschiedenen Wirkstoffe basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Der Verbrauch wurde entsprechend der amtlichen Fassung des ATC-Index (DIMDI, 2014) oder bei starken Abweichungen entsprechend bestehender Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung in der Indikation T2DM (G-BA, 2013a; G-BA, 2013b) bestimmt.

Arzneimittelpreise und Festbeträge wurden durch eine Online-Abfrage der Lauer-Taxe am 01.07.2014 entnommen und unter Verwendung der dort genannten Rabatte (Herstellerabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V, Preismoratoriumsabschlag nach § 130a Absatz 3a SGB V, Generikarabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V, Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V) die daraus entstehenden Kosten für die gesetzliche Krankenkasse berechnet.

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen der GKV wurden wiederum die Fachinformationen herangezogen und unter Bezugnahme auf die im EBM-Katalog (KBV, 2014) aufgeführten Vergütungen die Kosten ermittelt.

Die Schätzung des Versorgungsanteils von Canagliflozin/Metformin FDC basiert auf den Analysen von Sittig und Friedel (Sittig und Friedel, 2013) zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit einer mäßigen bis schweren Niereninsuffizienz und der Anwendung von Schleifendiuretika.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

[1] BÄK, KBV & AWMF. 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung, 1. Auflage, Version 3, zuletzt geändert: April 2014. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf [Aufgerufen am 30.06.2014].

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

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

[4] DIMDI. 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Verfügbar: http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[5] Fachinformation Glimepirid-CT 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: Juli. 2013. AbZ-Pharma GmbH,. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 30.06.2014].

[6] Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. Stand: 30. Dezember. 2013. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.07.2014].

[7] Fachinformation Metformin Heumann 500/850/1000 Filmtabletten. Stand: Januar. 2011. Heumann Pharma GmbH. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 30.06.2014].

[8] Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April. 2014. Janssen-Cilag International NV.

[9] G-BA. 2011. Verordnungseinschränkung bei Harn- und Blutzuckerteststreifen. Verfügbar: http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung/teststreifen/ [Aufgerufen am 07.07.2014].

[10] G-BA. 2013a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1827/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_BAnz.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[11] G-BA. 2013b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-

Sitagliptin/Metformin. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[12] G-BA. 2013c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin vom 1. Oktober 2013. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[13] G-BA. 2014a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin vom 23. Januar 2014. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2654/2014-01-23_AM-RL-XII_Sitagliptin_2013-04-01-D-054_TK_TrG.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[14] G-BA. 2014b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin vom 23. Januar 2014. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1906/2014-01-23_AM-RL-XII_Sitagliptin_2013-04-01-D-054_TK.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[15] Janssen-Cilag GmbH 2014. Kostenkalkulation zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie. Berechnungsschritte. Anwendungsgebiet 3B.

[16] KBV. 2014. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 3. Quartal 2014. Verfügbar: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_3._Quartal_2014.pdf [Aufgerufen am 07.07.2014].

[17] Lauer-Fischer. 2014. *Lauer-Taxe* [Online]. Adresse: http://www2.lauer-fischer.de/home/ [Aufgerufen am 07.07.2014 und 11.08.2014].

[18] Matza, L. S., Boye, K. S., Yurgin, N., et al. 2007. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res,* 16**,** 1251-65.

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

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

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

[22] Statistisches Bundesamt. 2009. Mikrozensus - Fragen zu Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 07.07.2014].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Aus der Fachinformation Vokanamet® (Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April, 2014) ergeben sich die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Dosierung und Art der Anwendung

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.

Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

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.

Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt 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, die dieser am nächsten kommt, 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 Insulinsekretagogon (z. B. einem Sulfonylharnstoff) angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Insulinsekretagogons in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥65 Jahre):

Da Metformin zum Teil über die Nieren ausgeschieden wird und 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.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 60 ml/min/1,73 m^2 bis < 90 ml/min/1,73 m^2 oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von 60 ml/min bis < 90 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Vokanamet® darf bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 oder CrCl < 60 ml/min) nicht angewendet werden. Dies ist auf den Wirkstoff Metformin zurückzuführen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Vokanamet® wird bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, weil es den Wirkstoff Metformin enthält. Klinische Erfahrungen mit Vokanamet® bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vokanamet® bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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.

Gegenanzeigen

Vokanamet® ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile;
- diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma;
- mäßige und schwere Nierenfunktionsstörung (Patienten mit einer eGFR von < 60 ml/min/1,73 m2 oder einer CrCl von < 60 ml/min);
- akute Erkrankungen, die sich auf die Nierenfunktion auswirken können wie z. B.: Dehydration, schwere Infektion, Schock;
- akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie verursachen können wie z. B.: Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Herzinfarkt, Schock;
- Leberfunktionsstörungen, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines:

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

Laktatazidose:

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.

Diagnose

Die Gefahr einer Laktatazidose muss berücksichtigt werden, wenn unspezifische Symptome wie z. B. Muskelkrämpfe zusammen mit Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen und schwerer Asthenie auftreten.

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. Die behandelnden Ärzte sollten die Patienten auf die Risiken und Symptome einer Laktatazidose hinweisen.

Nierenfunktion:

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 oder die Kreatinin-Clearance bestimmt werden:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einer eGFR (bzw. Kreatinin-Clearance) im unteren Normbereich sowie bei älteren Patienten.

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).

Anwendung eines iodhaltigen Kontrastmittels:

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).

Operationen:

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.

Anwendung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind:

Aufgrund seines Wirkmechanismus induziert Canagliflozin durch erhöhte renale Glucose-Exkretion [UGE (*urinary glucose excretion*)] eine osmotische Diurese, die das intravaskuläre Volumen reduzieren und den Blutdruck senken kann. In kontrollierten klinischen Studien mit Canagliflozin wurden unter der 300-mg-Dosis vermehrt Nebenwirkungen 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.

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.

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.

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

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 Unterbrechung der Behandlung mit Vokanamet® in Betracht gezogen werden. Bei einer Unterbrechung sollte eine häufigere Blutzuckerkontrolle in Betracht gezogen werden.

Hämatokrit-Erhöhung:

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

Ältere Patienten (≥65 Jahre):

Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel höher sein, sie werden mit größerer Wahrscheinlichkeit mit Diuretika behandelt und haben eher eine eingeschränkte Nierenfunktion. Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren 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.

Genitale Mykosen:

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.

Frauen und Männer mit genitalen Mykosen 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 Mykosen wurde mit topischen Antimykotika behandelt, die unter Fortsetzung der Behandlung mit Vokanamet® entweder von einem Arzt verschrieben oder im Rahmen einer Selbstbehandlung angewendet wurden.

Herzinsuffizienz:

Die Erfahrungen zu Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach NYHA III (gemäß Klassifikation der *New York Heart Association*) sind begrenzt. Zu NYHA-Klasse IV liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin vor.

Urin-Laboruntersuchungen:

Aufgrund des Wirkmechanismus von Canagliflozin fällt bei Patienten, die Vokanamet® einnehmen, der Test auf Glucose im Urin positiv aus.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

Canagliflozin

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Canagliflozin kann einen additiven Effekt auf die Wirkung von Diuretika haben und das Risiko für Dehydratation und Hypotonie erhöhen.

Die Anwendung von Canagliflozin bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, wird nicht empfohlen.

Insulin und Insulinsekretagoga

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 Vokanamet® zu senken.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Canagliflozin

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

Enzyminduktoren (wie Johanniskraut), 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.

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.

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 mögliche Interferenz bei der Resorption zu minimieren.

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

Auswirkungen von Canagliflozin auf andere Arzneimittel

Digoxin:

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 in vitro hemmt. Patienten, die Digoxin oder andere Herzglykoside (z. B. Digitoxin) einnehmen, sollten angemessen überwacht werden.

Dabigatran:

Die Auswirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Canagliflozin (einem schwachen P-gp-Inhibitor) auf Dabigatranetexilat (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.

Simvastatin:

Die Kombination von Canagliflozin 300 mg einmal täglich für 6 Tage mit einer Einzeldosis Simvastatin 40 mg (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 12%igen Anstieg der AUC und einem 9%igen Anstieg der Cmax von Simvastatin und zu einem 18%igen Anstieg der AUC und einem 26%igen Anstieg der Cmax von Simvastatinsäure. Die Erhöhung dieser Parameter von Simvastatin und Simvastatinsäure werden nicht als klinisch relevant erachtet.

Eine Hemmung des BCRP durch Canagliflozin im intestinalen Bereich kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Arzneimitteln, die durch BCRP transportiert werden, wie z. B. bestimmte Statine wie Rosuvastatin und einige Arzneimittel gegen Krebs, kann es deshalb zu erhöhten Expositionen kommen.

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

Wirkstoff/Auswirkung auf Laboruntersuchung

1,5-AG Assay

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 glylämischen 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.

Metformin

Nicht empfohlene Kombinationen

Alkohol

Da Vokanamet® den Wirkstoff Metformin enthält, besteht im Falle einer akuten Alkoholintoxikation ein erhöhtes Laktatazidose-Risiko (dies gilt besonders bei Nahrungskarenz, Mangelernährung und Leberfunktionsstörungen). Auf Alkoholkonsum und die Anwendung alkoholhaltiger Arzneimittel sollte verzichtet werden.

Iodhaltige Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu Nierenversagen mit nachfolgender Akkumulation von 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.

Kationische Arzneimittel

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.

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

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.

Aufgrund ihrer Fähigkeit, die Nierenfunktion zu reduzieren, können Diuretika (insbesondere Schleifendiuretika) das Risiko einer Metformin-assoziierten Laktatazidose steigern.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Canagliflozin allein oder als Bestandteil von Vokanamet® bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien zu Canagliflozin haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Begrenztes Datenmaterial zur Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen enthält keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen. Tierexperimentelle Studien zu Metformin ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, den Verlauf der Geburt oder die postnatale Entwicklung.

Vokanamet® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Vokanamet® beendet werden.

Stillzeit

Studien mit kombinierter Anwendung der in Vokanamet® enthaltenen Wirkstoffe bei laktierenden Tieren wurden nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Canagliflozin und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden

pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Canagliflozin/Metabolite in die Milch übergehen und dass sie pharmakologisch bedingte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen und bei juvenilen Ratten hatten, die Canagliflozin ausgesetzt waren. Metformin wird in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für Neugeborene / Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Vokanamet® sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Vokanamet® auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Canagliflocin und Metformin beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vokanamet® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Vokanamet® als Kombinationstherapie mit Insulin oder einem Insulinsekretagogon angewendet wird, sollten die Patienten auf das erhöhte Risiko einer Hypoglykämie sowie Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind, wie z. B. posturaler Schwindel, aufmerksam gemacht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Dauer der Haltbarkeit

Nicht über 30 C lagern. Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

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

Es bestehen keine Abweichungen für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Der Anhang IIB und IIC (EMA, 2014) zum European Public Assessment Report Vokanamet® sieht die folgenden Bedingungen für das Inverkehrbringen vor:

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch:

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte:

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Ein Anhang IV zum European Public Assessment Report Vokanamet® liegt nicht vor. Der Annex IID (EMA, 2014) zum European Public Assessment Report beschreibt die folgenden Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels:

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Im Invokana®/Vokanamet® EU-Risk-Management-Plan sind die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung) aufgeführt (Tabelle VI.1.4/ RMP Version 5 vom 24.02.2014, (Janssen Cilag, 2014)):

Risiko:	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
wichtige bekannte Risiken:		
Laktatazidose	**Fachinformation:** Der Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ bei Therapie mit Metformin aufgrund des erhöhten Risikos einer Laktatazidose beinhaltet: mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung, akute Erkrankungen, die sich auf die Nierenfunktion auswirken können, akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können, Leberfunktionsstörungen, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus. Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschreibt Risikofaktoren und gefährdete Personengruppen, Diagnose und Management der Laktatazidose. Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ beschreibt das erhöhte Risiko einer Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation und mit kationischen Arzneimitteln, die mittels Sekretion in die Nierentubuli ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin). Außerdem wird beschrieben, dass die intravaskuläre Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen zu Nierenversagen mit nachfolgender Akkumulation von Metformin und Gefahr einer Laktatazidose führen kann. Daher muss Canagliflozin/Metformin FDC 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 (entsprach dem Ausgangswert). Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ listet die Laktatazidose als Nebenwirkung. Abschnitt 4.9 „Überdosierung“ beschreibt, dass eine hohe Überdosierung von Metformin oder Begleitrisiken zur Laktatazidose führen können. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse.	keine
Vulvovaginale Kandidosen	**Fachinformation:** Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschreibt ein erhöhtes Risiko bei Patienten mit	keine

Risiko:	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Vorgeschichte von genitalen Mykosen. Abschnitt 4.8 „Unerwünschte Nebenwirkungen“ führt vulvovaginale Kandidosen als Nebenwirkung auf und beschreibt, dass diese am häufigsten in den ersten vier Monaten der Behandlung auftraten.	
Balanitis oder Balanoposthitis	**Fachinformation:** Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschreibt ein erhöhtes Risiko bei nicht beschnittenen Patienten und Patienten mit Vorgeschichte von genitalen Mykosen und weist auf das Risiko einer Phimose als seltene Komplikation hin, die eine Zirkumcision erforderte. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ führt Balanitis und Balanoposthitis als mögliche Nebenwirkungen auf.	keine
Harnwegsinfektionen	**Fachinformation:** Abschnitt 4.8 „Nebenwirkung“ listet Harnwegsinfektionen als Nebenwirkung.	keine
Hypoglykämie bei Kombinationstherapie mit Insulin oder glucose-unabhängigen Insulinsekretagoga	**Fachinformation:** Die Abschnitte 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ beschreiben eine möglicherweise notwendige Reduktion der Insulindosis oder der Dosis eines glucoseunabhängigen Insulinsekretagoga zur Verminderung des Hypoglykämierisikos bei Kombinationstherapie mit Canagliflozin/Metformin FDC. Der Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ listet die Hypoglykämie bei Kombinationstherapie mit Insulin oder glucoseunabhängigen Insulinsekretagoga als Nebenwirkung.	keine
Volumenmangel	**Fachinformation:** Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ beschreibt, dass bei Patienten, deren Blutzucker durch Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird, die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin/Metformin FDC eine Canagliflozin-Dosis von 50 mg zweimal täglich plus Metformin in der bereits angewendeten oder therapeutisch geeigneten Dosierung, die dieser am nächsten kommt, ist. Bei Patienten, die eine Dosis Canagliflozin/Metformin FDC mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf Canagliflozin/Metformin FDC mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden. Eine Erhöhung der Dosis sollte bei Patienten, bei	keine

Risiko:	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
	denen die initiale Canagliflozin-induzierte Diurese ein Risiko dargestellt, mit Vorsicht erfolgen z.B. bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren, bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung. Bei Vorliegen eines nachgewiesenen Volumenmangels wird empfohlen, diesen vor Beginn der Therapie mit Canagliflozin/Metformin FDC zu korrigieren. Bei Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden, sollte eine Titration von Canagliflozin (zusätzlich zu der optimalen Metformin-Dosis) vor der Umstellung auf Canagliflozin/Metformin FDC in Erwägung gezogen werden. Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschreibt, dass die Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert sind, häufiger bei der 300 mg Dosierung beobachtet wurden und am häufigsten in den ersten drei Behandlungsmonaten auftraten. Vorsicht ist geboten 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 mit Hypotonie in der Vorgeschichte, Patienten, die Diuretika erhalten oder älteren Patienten (≥65 Jahre). Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Symptome eines Volumenmangels zu melden. Im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können, wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus empfohlen. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Canagliflozin/Metformin FDC sollte bei Patienten, die einen Volumenmangel entwickeln bis zur Korrektur dieses Zustandes in Erwägung gezogen werden. Canagliflozin wird bei Patienten, die Schleifendiuretika erhalten oder bei denen ein Volumenmangel, z. B. durch eine akute (u. a. gastrointestinale) Erkrankung, vorliegt, nicht empfohlen. Der Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ listet posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Dehydratation und Synkope als Nebenwirkung aufgrund von Volumenmange.	
Knochenbrüche	**Fachinformation:** Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ listet Knochenbrüche in der tabellarischen Zusammenfassung der Nebenwirkungen.	Keine

Risiko:	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
	Die Inzidenzraten für Knochenbrüche bei Patienten mit bekanntem oder hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sind dort angegeben.	
wichtige potenzielle Risiken		
Beeinträchtigung der Nierenfunktion/ Nierenversagen	**Fachinformation:** Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ weist darauf hin, dass Canagliflozin/Metformin FDC bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschreibt, dass bei Patienten ≥ 75 Jahren unter Canagliflozin Therapie ein größerer Rückgang der eGFR berichtet wurde. Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig im Behandlungsverlauf die eGFR oder die Kreatinin-Clearance bestimmt werden: mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einer eGFR (bzw. Kreatinin-Clearance) im unteren Normbereich sowie bei älteren Patienten. 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 nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR). Der Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ listet erhöhte Kreatininwerte und erhöhte Harnstoffwerte im Blut, als Nebenwirkung.	keine
Klinische Folgen einer Hämatokrit-Erhöhung	**Fachinformation:** Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“: Unter der Canagliflozin-Behandlung wurden Hämatokrit-Erhöhungen beobachtet. Deshalb ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ führt erhöhte Hämatokritwerte als Nebenwirkungen auf.	keine
Photosensibilität	Keine Empfehlung	keine
Hypogyklämie in Abwesenheit von Insulin oder glucose-unabhängigen Insulinsekretagoga	**Fachinformation:** In Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ wird die Inzidenz von hypoglykämischen Ereignissen unter Canagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin sowie die erhöhte Inzidenz von Hypoglykämien bei	keine

Risiko:	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
	Kombinationstherapie mit Insulin oder glucoseunabhängigen Insulinsekretagoga dargestellt.	
Off-label-Anwendung zur Gewichtsreduktion	**Fachinformation:** Abschnitt 4.1, „Anwendungsgebiete“ weist deutlich darauf hin, dass Canagliflozin/Metformin FDC bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle indiziert ist.	keine
fehlende Informationen:		
Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit	**Fachinformation:** keine	keine
Langzeitdaten zur Sicherheit bei Blasenkrebs	**Fachinformation:** keine	keine
Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse IV nach New York Heart Association (NYHA)	**Fachinformation:** Gemäß Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ ist Canagliflozin/Metformin FDC bei Patienten mit akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können wie z. B.: Herzinsuffiziens kontrainidziert. Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschreibt, dass keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Canagliflozin zu NYHA Klasse IV vorliegen.	keine
Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 18 Jahren	**Fachinformation:** Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung;“ beschreibt, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin/Metformin FDC bei Kindern unter 18 Jahren nicht erwiesen ist.	keine
Anwendung während der Schwangerschaft	**Fachinformation:** Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ beschreibt, dass keine Daten zur Anwendung von Canagliflozin allein oder als Canagliflozin/Metformin FDC bei Schwangeren vorliegen. Tierexperimentelle Studien zu Canagliflozin haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Begrenztes Datenmaterial zur Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen enthält keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen. Tierexperimentelle Studien zu Metformin ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, den Verlauf der Geburt oder die postnatale Entwicklung. Canagliflozin/Metformin FDC sollte während der	keine

Risiko:	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
	Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Canagliflozin/Metformin FDC beendet werden.	
Anwendung während der Stillzeit	**Fachinformation:** Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ beschreibt, dass keine Studien mit den beiden Wirkstoffen von Canagliflozin/Metformin FDC bei laktierenden Tieren durchgeführt wurden. Es ist nicht bekannt, ob Canagliflozin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Canagliflozin/Metaboliten in die Milch übergehen und dass pharmakologisch bedingte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen und bei juvenilen Ratten, die Canagliflozin ausgesetzt waren, auftraten. Metformin wird in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für Neugeborene / Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Canagliflozin/Metformin FDC sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden	keine
Anwendung bei älteren Patienten (≥85 Jahre)	**Fachinformation:** Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ beschreibt, dass Patienten, die eine Dosis Canagliflozin/Metformin FDC mit 50 mg Canagliflozin vertragen und eine intensivere Blutzuckerkontrolle benötigen, die Dosis auf Canagliflozin/Metformin FDC mit 150 mg Canagliflozin zweimal täglich erhöht werden kann. Eine Erhöhung der Canagliflozin/Metformin FDC - Dosis sollte bei Patienten im Alter von ≥75 Jahren, mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten, die von separaten Canagliflozin und Metformin Tabletten umgestellt werden, sollte eine Titration von Canagliflozin (zusätzlich zu der optimalen Metformin-Dosis) vor der Umstellung eines Patienten auf Canagliflozin/Metformin FDC in Erwägung gezogen werden. Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und eine eingeschränkte Nierenfunktion bei älteren Patienten häufig ist, sollte Canagliflozin/Metformin FDC mit steigendem Alter mit Vorsicht angewendet werden. Regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion sind notwendig, da Metformin eine Laktatazidose auslösen könnte. Das Risiko eines Canagliflozin-assoziierten Volumenmangels sollte berücksichtigt werden. Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und	keine

Risiko:	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
	Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschreibt für Patienten ≥ 75 Jahren eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel assoziiert werden (z.B. posturaler Schwindel, orthostatische Hypotonie, Hypotonie) sowie ein größerer Rückgang der eGFR. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ gibt die Inzidenz der Nebenwirkungen, die mit einem Volumenmangel bzw. mit einem Rückgang der eGF bei älteren Patienten ≥ 75 Jahren für beide Canagliflozin Dosen an.	
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	**Fachinformation:** Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ weist darauf hin, dass Canagliflozin/Metformin FDC bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kontraindiziert ist.	keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR< 30 ml/min/1,73m^2)	**Fachinformation:** Der Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ weist darauf hin, dass Canagliflozin/Metformin FDC bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.	keine

Des Weiteren sind im EU-Risk-Management-Plan folgende gegenwärtig durchgeführte und geplante, zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien und -Aktivitäten des Pharmakovigilanzplans für Canagliflozin/Metformin FDC beschrieben (vgl. Tabelle VI.1.2 /RMP Version 5 vom 24.02.2014):

Studie/ Aktivitätstyp Titel und Kategorie (1-3)	**Ziel**	**Adressierte Sicherheitsbedenken**	**Status (geplant, gestartet)**	**Abgabetermin des Interims- oder Abschluss-berichtes (geplant oder erfolgt)**
DIA3008 Kategorie 3	Bewertung der Auswirkungen von Canagliflozin auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)d bei erwachsenen Patienten mit T2DM	Kardiovaskuläre Sicherheit, Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen, Klinische Auswirkung eines erhöhten Hämatokrit, Knochenbrüche Photosensitivität Blasenkrebs	16.11.2009	IDMC Statusbericht: zweimal jährlich bis Studienendea. Abschlussbericht 2Q 2018b
DIA4003 Kategorie 3	Bewertung der Auswirkungen von Canagliflozin auf Nierenendpunkte bei erwachsenen T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	Kardiovaskuläre Sicherheit Blasenkrebs		Abschlussbericht 2Q 2018
Kardiovaskuläre Meta-Analyse (einschl. DIA3008 und DIA4003) Kategorie 3	Bestimmung der oberen Schranke des 95%-Konfidenzintervalls der Hazardquotienten von MACE-Ereignissen der kombinierten Canagliflozingruppe im Vergleich zur Placebogruppe (1.3 nach Zulassung abgeschlossen)	Kardiovaskuläre Sicherheit		Abschlussbericht 4Q 2017c
Primäre Blasenkrebs Meta-Analyse (einschl. DIA3008 u. DIA4003) Kategorie 3	Bewertung der Inzidenz von Blasenkrebs in der Canagliflozin Gruppe im Vergleich zur Plazebo Gruppe	Blasenkrebs		Abschlussbericht 4Q 2017c
DNE3001 Kategorie 3	Bewertung der Auswirkungen von Canagliflozin auf renale und kardiovaskuläre Ergebnisse bei Patienten mit T2DM und diabetischer Nephropathie	Blasenkrebs		IDMC Statusberichte2x jährlich bis Studienende.a Abschlussbericht 3Q 2019
Sekundäre Blasenkrebs Meta-Analyse,	Bewertung der Inzidenz von Blasenkrebs in der Canagliflozin Gruppe im Vergleich zur Plazebo	Blasenkrebs		Abschlussbericht 3Q 2019f

abhängig von den Ergebnissen der primären Meta-Analyse (einschl. DIA3008 und DNE3001). Kategorie 3	Gruppe			

IDMC: Independent Data Monitoring Committee

a Nach jedem IDMC eview wird eine Empfehlung des IDMC's an die EMA und den CHMP weitergeleitet. Sollte ein sicherheitsrelevantes Ereignis in einer dieser offiziellen IDMC-Mitteilungen an den Sponsor berichtet werden, so werden diese Mitteilung und alle weiteren mit diesem Ereignis in Verbindung stehenden IDMC-Mitteilungen der EMA und dem CHMP mitgeteilt. Die Dokumente sind auf Nachfrage für andere Behörden verfügbar.

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

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

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

e Dieser Bericht wird Ergebnisse aus der Meta-Analyse über das unerwünschte Ereignis Blasenkrebs der Studie DIA3008 und DIA4003 enthalten.

f Dieser Bericht wird Ergebnisse aus der Meta-Analyse über das unerwünschte Ereignis Blasenkrebs der Studie DIA3008, DIA4003 und DNE3001 enthalten.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen, entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA, auf den Informationen aus der Fachinformation Vokanamet®, dem EPAR sowie dem Risk-Management-Plan (Version 5 vom 24.02.2014), welcher für die Überwachung der Behandlung mit Canagliflozin und Metformin implementiert ist.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

[1] EMA 2014. Anhang II zum EPAR Vokanamet®.
[2] Fachinformation Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin FDC). Stand: April. 2014. Janssen-Cilag International NV.
[3] Janssen Cilag 2014. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Canagliflozin & Canagliflozin/Metformin Hydrochloride Fixed-Dose Combination Version 5.0. Stand: 24. Februar 2014.