

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Canagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den folgenden zugelassenen Indikationen:

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

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

Die Bewertung erfolgt – den Fragestellungen des pU im Dossier folgend – unterteilt nach 5 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Canagliflozin

Indikation ^a	Fragestellung des pU ^b	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird	A Monotherapie mit Canagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	B Canagliflozin plus Metformin C Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)
Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	D Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)
Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	E Canagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die vom pU betrachteten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin ab. Der pU weist im Dossier darauf hin, dass weitere Kombinationstherapien zugelassen sind, verzichtet aber mit Verweis auf deren geringe Relevanz für die klinische Praxis auf die Einreichung von entsprechenden Modulen.

Ergebnisse

Fragestellung A: Canagliflozin-Monotherapie

Der pU identifiziert für die Fragestellung A keine vergleichende Studie zur Bewertung von Canagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beansprucht keinen Zusatznutzen.

Fragestellung B: Canagliflozin plus Metformin

In der Fragestellung B benennt der pU Glimepirid plus Metformin als Vergleichstherapie und folgt damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]). Er definiert aber zudem eine spezielle Patientenpopulation, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen laut Fachinformation zwar zugelassen aus seiner Sicht aber nicht anwendbar ist. Für diese Patientenpopulation benennt der pU Metformin plus Sitagliptin als alternative Vergleichstherapie. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die spezielle Patientenpopulation des pU als nicht relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet angesehen und im Folgenden auch nicht weiter betrachtet.

Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Canagliflozin plus Metformin versus Glimepirid plus Metformin

Für den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU die von ihm gesponserte randomisierte 3-armige Zulassungsstudie DIA3009 vor. In dieser Studie wird Canagliflozin plus Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen, wobei für alle Patienten die Vortherapie mit Metformin in einer stabilen Dosis als Begleittherapie fortgesetzt wurde. Während die Tagesdosis von Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg betrug und nicht verändert wurde, war das Glimepirid zu titrieren. Für die Titration im Glimepiridarm waren nach einer Anfangsdosis von 1 mg/Tag die Dosisstufen 2, 4 und 6 mg/Tag sowie – falls im jeweiligen Land zugelassen – 8 mg/Tag vorgesehen (Dosisstufen 1 bis 5). Zur Wahrung der Verblindung wurde die randomisierte Studienmedikation für die Scheintitration in den beiden Canagliflozinarmen ebenfalls in den Stufen 1 bis 5 vorgehalten, wobei jede Stufe 100 mg/Tag bzw. 300 mg/Tag Canagliflozin entsprach. Die Dosisstufe sollte erhöht werden, wenn in den 2 Wochen vor der Visite / Titration mindestens 50 % der Nüchternplasmaglukosewerte über einem Zielwert von 110 mg/dl lagen (empfohlen waren mindestens 3 Messungen). Das Intervall zwischen 2 Dosisstufenerhöhungen konnte auf weniger als eine Woche verkürzt werden, falls ein Patient höhere Blutzuckerwerte hatte und die Bedingungen zur Erhöhung der Dosisstufe erfüllt waren. Die Dosisstufe sollte nicht erhöht werden, falls in den 2 Wochen vor der Visite Hypoglykämien aufgetreten waren, die aus Sicht des Prüfarztes eine Erhöhung der Dosisstufe ausschlossen.

In der Studie DIA3009 gibt es also zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Vorgabe von Blutzuckerzielwerten und den dadurch induzierten Therapiestrategien relevante Unterschiede. Während in den Canagliflozinarmen der Studie keine Blutzuckerzielwerte durch Dosisanpassung angestrebt werden konnten (die „Titration“ auf Zielwerte erfolgte ohne Dosisänderung lediglich zum Zweck der Verblindung) und eine fixe Dosierung eingesetzt wurde, erfolgte im Glimepiridarm eine algorithmisch vorgegebene Titration, die an normnahen Zielwerten orientiert war. Die erheblichen Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen in den ersten Wochen der Studie wurden offenbar durch die einseitige Möglichkeit einer Zielwerterreichung für Glimepirid induziert. Für die wesentlichen Endpunkte der Studie DIA3009 (Hypoglykämien) korrespondiert der zeitliche

Verlauf ihres Auftretens mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Die Ergebnisse der Studie DIA3009 können für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht herangezogen werden, da unklar bleibt, ob die beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder auf die Therapiestrategie zurückzuführen sind.

Weitere Punkte in der Studie DIA3009 (z. B. die Anwendung von Canagliflozin in fixen Dosen von 100 bzw. 300 mg/Tag und die nicht zugelassene Dosis des Glimepirid von 8 mg/Tag) werden nicht diskutiert, da sie für den Ausschluss der Studie nicht primär relevant sind.

Fragestellung C: Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff

In der Fragestellung C hat der G-BA Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie, beansprucht aber keinen Zusatznutzen, da er mit der vorgelegten Studie DIA3010 einen Zusatznutzen weder anhand direkter noch indirekter Vergleiche ableiten kann. Die Studie DIA3010 erlaubt keinen direkten Vergleich von Canagliflozin plus Sulfonylharnstoffen versus Metformin plus Sulfonylharnstoffen. Indirekte Vergleiche sind deshalb nicht möglich, da nach Aussage des pU lediglich 22 Patienten mit Metformin plus Sulfonylharnstoffen behandelt wurden.

Fragestellung D: Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

In der Fragestellung D hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin festgelegt (mit dem Hinweis, dass nur Humaninsulin anzuwenden ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist).

Der pU beansprucht keinen Zusatznutzen, da er mit den vorgelegten Studien DIA3002 und DIA3010 einen Zusatznutzen weder anhand direkter noch indirekter Vergleiche ableiten kann. Beide Studien erlauben keinen direkten Vergleich von Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoffen versus Humaninsulin plus Metformin. Für die indirekten Vergleiche ergab die Literaturrecherche des pU keine relevanten Studien mit dem benötigten Brückenkomparator.

Fragestellung E: Canagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Der pU identifiziert für die Fragestellung E keine vergleichende Studie zur Bewertung von Canagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beansprucht keinen Zusatznutzen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Canagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt bewertet.

Tabelle 3: Canagliflozin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Monotherapie mit Canagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid ^b)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Canagliflozin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid ^b)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid ^b) Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen	Zusatznutzen nicht belegt
D	Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)	Zusatznutzen nicht belegt
E	Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: Die vom pU gewählte Vergleichstherapie ist fett dargestellt. pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Die vom pU betrachteten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin ab. Der pU weist im Dossier darauf hin, dass weitere Kombinationstherapien zugelassen sind, verzichtet aber mit Verweis auf deren geringe Relevanz für die klinische Praxis auf die Einreichung von entsprechenden Modulen. Ein Zusatznutzen ist für diese Kombinationstherapien nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.