

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Canagliflozin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Canagliflozin und Metformin (im Folgenden Canagliflozin/Metformin genannt) zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Canagliflozin/Metformin:** bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert
- **Canagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin:** bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Die Bewertung erfolgt unterteilt in 3 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Canagliflozin/Metformin

Indikation ^a	Fragestellung des pU ^b	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Canagliflozin/Metformin	A Canagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin
Canagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin	B Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
	C Canagliflozin/Metformin plus Insulin	
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 dargestellten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin/Metformin ab. Der pU weist im Dossier darauf hin, dass weitere Kombinations-

therapien zugelassen sind, verzichtet aber mit Verweis auf das Fehlen klinischer Daten auf die Einreichung von entsprechenden Modulen. Ein Zusatznutzen ist für diese Kombinations-therapien nicht belegt.

Ergebnisse

Fragestellung A: Canagliflozin/Metformin

In der Fragestellung A benennt der pU Glimепirid plus Metformin als Vergleichstherapie und folgt damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimепirid] plus Metformin). 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 Sitagliptin plus Metformin 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 Glimепirid 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 Glimепirid 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 Glimепirid zu titrieren. Für die Titration im Glimепiridarm waren nach einer Anfangsdosis von 1 mg/Tag die Dosissschritte 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 einer Anfangsdosis von 100 mg/Tag ohne die Möglichkeit einer Dosiserhöhung oder der Einsatz einer Anfangsdosis von 300 mg/Tag) werden nicht diskutiert, da sie für den Ausschluss der Studie nicht primär relevant sind.

Fragestellung B: Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

In der Fragestellung B hat der G-BA Humaninsulin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, mit dem Hinweis, dass nur Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen ist, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.

Der pU beansprucht keinen Zusatznutzen, da die von ihm vorgelegten Studien DIA3002 und DIA3010 keinen direkten Vergleich von Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoffen versus Humaninsulin plus Metformin erlauben. Für den indirekten Vergleich ergab die Literaturrecherche des pU keine relevanten Studien mit dem benötigten Brückenkomparator.

Fragestellung C: Canagliflozin/Metformin plus Insulin

Der pU identifiziert für die Fragestellung C keine vergleichende Studie zur Bewertung von Canagliflozin/Metformin plus Insulin 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 der Wirkstoffkombination Canagliflozin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Canagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Frage- stellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Canagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
B	Canagliflozin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist	Zusatznutzen nicht belegt
C	Canagliflozin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist	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 dargestellten Fragestellungen decken nicht das gesamte Zulassungsgebiet von Canagliflozin/Metformin ab. Der pU weist im Dossier darauf hin, dass weitere Kombinationstherapien zugelassen sind, verzichtet aber mit Verweis auf das Fehlen klinischer Daten auf die Einreichung von entsprechenden Modulen. Ein Zusatznutzen ist für diese Kombinationstherapien nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.