

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	07. Juli 2014
Stellungnahme zu	Canagliflozin, Nr. 225, A14-12, Version 1.0, 12.06.2014
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft(AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 nimmt weltweit zu (1). In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen (2). In Deutschland haben nach den Daten des Robert Koch-Instituts aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) 7,2 % der erwachsenen Menschen einen Typ-2-Diabetes (3). Zu dessen Therapie existiert eine aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (4).</p> <p>Die Klasse der Gliflozine soll die Therapiemöglichkeiten des Typ-2-Diabetes erweitern. Mit Canagliflozin wurde nach Dapagliflozin am 15.03.2014 (5) ein zweiter SGLT-2-Inhibitor in den deutschen Markt eingeführt. Es ist als Mono- und Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes zugelassen (6).</p> <p>Die Stellungnahme der AkdÄ bezieht sich zunächst auf ausgewählte, durch das Verfahren vorgegebene Fragestellungen (Fragestellungen B, E) der IQWiG-Dossierbewertung. Im Anschluss werden die für alle Fragestellungen relevanten und von den Zulassungsbehörden (Europäische Arzneimittel-Agentur, EMA; Food and Drug Administration, FDA) ausgewerteten Sicherheitsdaten kommentiert.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 5, 8, Tab. 2, 3	<p>Fragestellungen der Dossierbewertung und eingeschlossene Studien</p> <p>Folgende Fragestellungen wurden hinsichtlich des Zusatznutzens der vom G-BA festgelegten (und vom pharmazeutischen Unternehmer, pU, ausgewählten) zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) betrachtet (zu weiterführenden Hinweisen siehe Dossierbewertung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Fragestellung A:</u> Monotherapie mit Canagliflozin versus ZVT: Sulfonylharnstoff (Glimepirid) • <u>Fragestellung B:</u> Canagliflozin plus Metformin versus ZVT: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) • <u>Fragestellung C:</u> Canagliflozin plus Sulfonylharnstoff versus ZVT: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) • <u>Fragestellung D:</u> Canagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff versus ZVT: Metformin plus Humaninsulin • <u>Fragestellung E:</u> Canagliflozin plus Insulin mit oder ohne weiteres orales Antidiabetikum versus ZVT: Metformin plus Humaninsulin <p>Hinsichtlich Fragestellung A, C, D und E beansprucht der pharmazeutische Unternehmer keinen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 24</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 24, 25</p>	<p>Hinsichtlich <u>Fragestellung B</u> beansprucht der pU einen Zusatznutzen und legt die Studien DIA3009 und DIA3006 vor.</p> <p>Studie DIA3009 prüfte Metformin plus Canagliflozin in fixer Dosierung gegenüber Metformin plus Glimepirid, das mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung (Nüchternplasmaglukosewert ≤ 110 mg/dl) titriert wurde. Wegen der unterschiedlichen Vorgaben für die Behandlungsarme (Blutzuckerzielwerte nur für Glimepirid) und den damit verbundenen unterschiedlichen Therapiestrategien (Titration versus fixe Dosierung) können laut IQWiG die Studienergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Unklar bleibe, ob die beobachteten Effekte auf die Wirkstoffe oder die Therapiestrategie zurückzuführen sind.</p> <p>Studie DIA3006 verglich Metformin plus Canagliflozin mit Metformin plus Placebo und mit Metformin plus Sitagliptin. Da die Studie laut IQWiG keine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der ZVT erlaubt, wurde sie nicht berücksichtigt.</p> <p>Da vom pU nur für Fragestellung B ein Zusatznutzen beansprucht wird, befasst sich die AkdÄ Stellungnahme vornehmlich mit dieser Fragestellung und kommentiert im Folgenden Design und Ergebnisse der Studie DIA3009.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4B, S. 18, 19	<p><u>Zu Fragestellung B:</u></p> <p>Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombination mit Metformin</p> <p>Endpunkte der Studie DIA3009</p> <p>Der pU führt aus, dass folgende patientenrelevante Endpunkte in der Indikation Typ-2-Diabetes etabliert sind und in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden, soweit Daten vorhanden waren: Auftreten von Hypoglykämien, Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), gemeinsame Betrachtung von HbA_{1c} und Hypoglykämien, Gewichtsveränderung, Blutdruck, Nebenwirkungen, Lebensqualität.</p> <p><u>HbA_{1c}</u>: Primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien war die Senkung des HbA_{1c}. Die AkdÄ ist der Ansicht, dass der HbA_{1c}-Wert kein patientenrelevanter Endpunkt ist (7). Demzufolge sollten Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, zu mikrovaskulären Folgekomplikationen und zur Gesamtmortalität für den Nachweis der Wirksamkeit auf patientenrelevante Endpunkte vorgelegt werden (8;9).</p> <p><u>Hypoglykämien</u>: In Studie DIA3009 wurde der Grenzwert für Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ausgesprochen hoch und höher als beispielsweise in den zur Nutzenbewertung der Gliptine vorgelegten Studien festgelegt. Schwere Hypoglykämien wurden bereits bei Einsatz von nicht weiter spezifizierter</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4B, S. 122	<p>Fremdhilfe (d. h. möglicherweise auch <i>nichtmedizinischer</i> Fremdhilfe) diagnostiziert. Offenbar war <i>keine Bestätigung</i> durch Laborwerte erforderlich. Ob auch alle schweren Hypoglykämien klinisch relevant waren, bleibt daher zweifelhaft.</p> <p>Nach Ansicht der AkdÄ ist die Definition der Hypoglykämien an sich und auch die der schweren Hypoglykämien weit gefasst.</p> <p>Studiendesign DIA3009</p>	
Dossier Modul 4B, S. 506, 507	<p>In Studie DIA3009 wurden auch Patienten <u>mit HbA_{1c}-Werten unter 7,5 % eingeschlossen</u>. Bei diesen Patienten lässt eine weitere Intensivierung der Therapie keinen Nutzen hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgeerkrankungen erwarten, sondern vielmehr eine Zunahme des Risikos von Nebenwirkungen, insbesondere von Hypoglykämien im Vergleichsarm mit Glimepirid (vgl. auch AkdÄ-Stellungnahme zu Sitagliptin und Saxagliptin (10;11)).</p>	
Dossier Modul 4B, S. 24	<p>In Studie DIA3009 wird als globales Therapieziel für alle Patienten (unabhängig von Alter, Begleiterkrankungen, Dauer des Diabetes, Problemen mit der bisherigen Therapie etc.) eine <u>nahezu normale Blutzuckereinstellung</u> (Nüchternblutzucker zu 50 % < 110 mg/d) angestrebt. Dies entspricht nicht mehr dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur optimalen Therapieführung beim Typ-2-Diabetes, wie sie in aktuellen Leitlinien formuliert ist (4;12).</p> <p>In der Studie DIA3009 wird Glimepirid mit einem <u>forcierten Titri-</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4B, S. 73, 4, 133 ff Dossier- bewer- tung S. 18ff.	<p><u>onsregime</u> eingesetzt (Dosissteigerung ab 2 mg/d um je 2 mg/d gegebenenfalls alle 1–2 Wochen, sofern nach Ansicht des behandelnden Arztes keine relevanten Hypoglykämien auftreten). Die „Enddosis“ wurde im Median nach 13 Wochen erreicht. Auch diese rasche und forcierte Dosissteigerung, die ebenfalls unabhängig vom Alter und von Begleiterkrankungen durchgeführt wurde, entspricht nicht aktuellen Leitlinienempfehlungen, die für die Auftitrung der Medikamente in den einzelnen Stufen bis zu sechs Monate vorsehen (4;12). Zudem orientiert sich die Titration in der klinischen Versorgung eher am HbA_{1c} als am Nüchternblutzuckerwert.</p> <p>Wie vom IQWiG dargelegt und wie auch der HbA_{1c}-Verlauf unter den Arzneimitteln nahelegt, ist davon auszugehen, dass die unter Glimepirid vs. Canagliflozin <u>vermehrte Zahl an Hypoglykämien entscheidend durch die forcierte Titration</u> von Glimepirid mitverursacht wurde: Der HbA_{1c}-Wert wird z. B. unter Glimepirid nach 18 Wochen um 0,26 % deutlicher gesenkt als unter Canagliflozin 100 mg/d; von den Hypoglykämien unter Glimepirid (symptomatisch bei 35 % der Patienten bis Woche 104) tritt der Großteil innerhalb der ersten 18 Wochen auf (symptomatisch bei 27 % der Patienten).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4B, S. 71, 72 Dossier- bewer- tung S. 23, 24	<p>Gut 30 % der Patienten im Glimepirid-Studienarm erhielten Glimepirid in einer in Deutschland nicht zugelassenen Dosierung von 8 mg/d. Nach Angaben des pU sollen in der „primären Analyse“ für die Nutzenbewertung die Ergebnisse für diese Patienten bei Erreichen der Dosis von 8 mg/d (und nach 1–2 Wochen 6 mg/d) zensiert worden sein. Fehlende Werte seien dann durch den letzten Wert vor Zensierung ersetzt worden. Eine Überprüfung dieser Vorgehensweise ist der AkdÄ anhand der vorliegenden Unterlagen nicht möglich. Zudem ist wegen der kurzen Titrationsintervalle unklar, <u>wie verlässlich die zensierten Ergebnisse</u> diejenigen bei sachgerechter und langsamerer Auftitrierung bis zur Maximaldosis von 6 mg/d ersetzen bzw. vorhersagen können.</p> <p>Vom IQWiG wurde darauf verzichtet, diesen Punkt weiter zu beleuchten und zu klären.</p> <p>Kommentar:</p> <p>Wegen der unter „Endpunkte“ und „Studiendesign“ kritisierten Aspekte ist die vorgelegte Studie DIA3009 aus Sicht der AkdÄ nicht geeignet, den Zusatznutzen von Canagliflozin versus Glimepirid in der Kombination mit Metformin zu belegen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombination mit Metformin</p> <p>Das methodische Vorgehen des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Canagliflozin führt dazu, dass Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Schadens von Canagliflozin nicht bewertet werden.</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass das Schadenspotenzial von Canagliflozin noch nicht ausreichend beurteilt werden kann, insbesondere das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.</p> <p>Die geringere Häufigkeit von Hypoglykämien unter Canagliflozin plus Metformin versus Glimperid plus Metformin in Studie DIA3009 ist aufgrund der genannten Aspekte des Designs von Studie DIA3009 nicht geeignet, einen Zusatznutzen nachzuweisen.</p> <p>Daten zum Einfluss von Canagliflozin auf diabetische Folgekomplikationen und vollständige Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor.</p> <p>Fazit:</p> <p>Auf der Basis der vom pU vorgelegten Studiendaten stimmt die AkdÄ dem IQWiG in der Bewertung des Zusatznutzens bei Fragestellung B zu.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="145 544 259 708">IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 7</p> <p data-bbox="145 986 259 1118">Dossier Modul 4E, S. 13</p>	<p data-bbox="293 544 562 576"><u>Zu Fragestellung E</u></p> <p data-bbox="293 595 1160 759">Laut IQWiG Dossierbewertung hat der pU keine vergleichende Studie zur Bewertung von Canagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber der ZVT aus Humaninsulin in Kombination mit Metformin (ggf. nur Humaninsulin) identifiziert und beansprucht keinen Zusatznutzen.</p> <p data-bbox="293 778 1160 943">Laut EPAR untersucht die DIA3008 Insulin-Substudie Canagliflozin als Add-on zu Insulin (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika) bei Patienten mit kardiovaskulären Risiken und unzureichender Blutzuckereinstellung über die Dauer von 18 Wochen (EPAR S. 59ff (13)).</p> <p data-bbox="293 962 1160 1126">Laut pU hätte die Studie DIA3008 grundsätzlich für einen Vergleich herangezogen werden können, jedoch seien Patienten bis Woche 18 mit einer nicht zulassungskonformen fixen Insulindosis therapiert worden und es lägen keine Ergebnisse mit Daten über eine ausreichend lange Beobachtungsdauer (≥ 24 Wochen) vor.</p> <p data-bbox="293 1145 1160 1378">Aus Sicht der AkdÄ sind Patienten mit Typ-2-Diabetes und ineffektiver Insulintherapie in der Klinik häufig anzutreffen und stellen eine wichtige Subpopulation dar. Es stellt sich daher die Frage nach dem Nutzen von Canagliflozin als Add-on-Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und ineffektiver Insulintherapie. Eine Studie zur Beantwortung dieser wichtigen Frage wurde vom Hersteller nicht vorgelegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4B, S. 50–51, S. 466– 468	<p>Stellungnahme zur Sicherheit von Canagliflozin</p> <p>Die Analyse der Sicherheitsdaten aus den Phase-III-Studien zeigt, dass das Hypoglykämierisiko (definiert als Glukose ≤ 70 mg/dl) unter Canagliflozin im Falle einer bestehenden Therapie mit Insulinen oder Sulfonylharnstoffen deutlich erhöht war (13). Schwere Hypoglykämien (Ereignis, bei dem Hilfe benötigt wurde oder das mit Bewusstlosigkeit einherging) traten unter der Kombination mit Canagliflozin jedoch nicht häufiger auf (vgl. EPAR s. 83, 86, 87, 102 (13)).</p> <p>Die Wirksamkeit von Canagliflozin ist von der glomerulären Filtrationsrate (GFR) abhängig und bei < 60 ml/min/1,73 m² bereits eindeutig reduziert und mit spezifischen Nebenwirkungen (u. a. häufigere Hypokaliämien, Hypotension) verbunden. Canagliflozin bewirkt eine osmotische Diurese und Glukosurie. Damit einher geht ein erhöhtes Risiko für Dehydratationen, den damit verbundenen Nebenwirkungen (wie Hypotension, Synkopen) und für urogenitale Infektionen.</p> <p>Daten zur kardiovaskulären Sicherheit werden derzeit in den Studien CANVAS und CANVAS-R untersucht, deren Ergebnisse (CANVAS) bzw. deren erste Ergebnisse (CANVAS-R) erst 2017 erwartet werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Beurteilung der Sicherheitsaspekte wird im Dossier des pU auf die Ergebnisse im EPAR verwiesen.</p> <p>Eine Meta-Analyse unter Einschluss von Daten aus Phase-II- und -III-Studien (vgl. EPAR S. 91 ff, ca. 9700 Patienten (13)), zeigte laut EPAR für den kombinierten Endpunkt „major adverse cardiovascular events“ (MACE) bzw. MACE+ keinen Hinweis für ein erhöhtes Risiko unter Canagliflozin.</p> <p>Sowohl die EMA als auch die FDA weisen jedoch darauf hin, dass sich in der Metaanalyse ein Trend zu einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle (HR 1,47; 95 % CI 0,83–2,59, vgl. EPAR S. 103 (13); bzw. HR 1,46; 95 % CI 0,83–2,58; vgl. FDA S. 19 (14)) zeigte.</p> <p>Die FDA weist zudem darauf hin, dass numerisch unter den Patienten der CANVAS-Studie, die Canagliflozin erhielten, in den ersten 30 Tagen mehr kardiovaskuläre Ereignisse auftraten (7 unter 100 mg, 6 unter 300 mg) als unter denjenigen, die Placebo erhielten (1 unter Placebo; vgl. FDA S. 15–16 (14)).</p> <p>Kommentar</p> <p>Eine endgültige Bewertung des Risikos von Canagliflozin ist vor dem Hintergrund der noch fehlenden Daten zur kardiovaskulären Sicherheit derzeit nicht möglich.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Heller T, Blum M, Spraul M et al.: [Diabetic co-morbidities: prevalences in Germany]. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 786-791.
2. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.
3. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2012; 55: 980-990.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 3, August 2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: September 2013.
5. Lauer-Fischer GmbH: WINAPO[®] SQL Lauer-Taxe: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>. Stand: 15. März 2014.
6. European Medicines Agency (EMA): Invokana[®] - Canagliflozin: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf. First published: 29. November 2013.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011, Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Dapagliflozin/Metformin, Nr. 220, A14-07, Version 1.0, 12.05.2014. Berlin, Stand 5. Juni 2014.
9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Dapagliflozin, Nr. 155, A12-18, Version 1.0, 12.03.2013. Berlin, Stand 5. April 2013.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin, Nr. 174, A13-01, Version 1.0, 27.06.2013. Berlin, Stand: 22. Juli 2013.

11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Sitagliptin, Nr. 175, A13-02, Version 1.0, 27.06.2013. Berlin, Stand: 22. Juli 2013.
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.: 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 2012; 35: 1364-1379.
13. European Medicines Agency (EMA): Invokana® - Canagliflozin: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002649/0000 Doc.Ref.: EMA/374133/2013. London, 19. September 2013.
14. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary review (Invokana - Canagliflozin). Application number 204042Orig1s000: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000SumR.pdf. 29. März 2013.