

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Canagliflozin (Invokana[®] 100 / 300 mg Filmtabletten)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als
Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Erwachsenen mit
Typ-2-Diabetes-mellitus*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	20
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	26
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	31
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	32
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	32
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	33
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	35
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	42
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	44
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	46
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	47
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	47
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	50
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	51
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	51
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	51

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	51
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	51
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	52
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	52
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	54
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	55
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	55
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	56
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	58
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	58
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	58
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	58
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	58
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	59
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	60
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	60
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	60
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	69
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	69
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	69
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	70
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	70
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	70
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	73
4.7	Referenzliste.....	73
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	79
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	84
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	88
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	89
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	100
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	103

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Canagliflozin-Monotherapie	12
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	24
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	48
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	52
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	52
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	53
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	54
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	56
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	59
Tabelle 4-24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	69
Tabelle 4-25: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2013	81
Tabelle 4-26: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 January 09	81
Tabelle 4-27: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to January Week 2 2014.....	82
Tabelle 4-28: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für das zu bewertende Arzneimittel	88
Tabelle 4-29 (Anhang): Ausgeschlossene nicht relevante Registereinträge für das zu bewertende Arzneimittel	89
Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	101
Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	104

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
BMI	Body Mass Index
BSG	Bundessozialgericht
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCl	Kreatinin-clearance
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	EuroQol-5D, Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FeV	Fahrerlaubnisverordnung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like-peptide-1
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IWQoL lite	Impact of Weight on Quality of Life-Lite, Fragebogen zur Gewicht-bezogenen Lebensqualität
K-ATP Kanäle	Adenosintriphosphat-regulierte Kalium Kanäle
KHK	Koronare Herzkrankheit
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MTC	Mixed-Treatment-Comparison
NVL	Nationale Versorgungs-Leitlinie
OADs	Orale Antidiabetika
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial, randomisierte kontrollierte Studie
SD	Standard deviation, Standardabweichung

SF-36	Short Form Health Survey-36, Gesundheitsfragebogen SF-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium-glucose co-transporter, Natrium-Glucose-Cotransporter
UE	Unerwünschte Ereignisse
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Anwendungsgebiet A befasst sich mit dem Nutzen und Zusatznutzen der Canagliflozin-Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Die Fragestellung lautet:

Ist für Canagliflozin in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter, 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, in Monotherapie, basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), gegenüber der zVT Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen im Sinne des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nachweisbar?

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen in der beschriebenen Indikation sind folgende patientenrelevante Endpunkte etabliert und wurden daher für die Zusatznutzenbewertung von Canagliflozin, soweit Daten vorhanden, berücksichtigt:

- Mortalität (Gesamtrate)
- Morbidität
 - Auftreten von Hypoglykämien (symptomatische Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, alle Hypoglykämien, dokumentierte symptomatische Hypoglykämien)
 - Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})
 - Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA_{1c}) und den Hypoglykämien, Ausbleiben von Hypoglykämien bei Patienten mit einem Ausgangswert des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) von $\geq 7\%$ die einen HbA_{1c} von $< 7\%$ erreichten, Ausbleiben von Hypoglykämien bei Patienten die einen HbA_{1c} von $< 6,5\%$ erreichten)
 - Gewichtsveränderung (Gewichtsveränderung der gesamten Zielpopulation, sowie Darstellung des Patientenanteils mit einem Gewichtsverlust von mindestens 5% bzw. 10%)
 - Blutdruck (systolisch, diastolisch)
 - Nebenwirkungen / unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate UE

- Auftreten von schwerwiegenden UE
- Studienabbrüche aufgrund von UE
- Akutes Nierenversagen
- Stationäre Behandlungen
- UE von besonderem Interesse:
 - Genitalinfektionen
 - Harnwegsinfektionen
 - in Zusammenhang mit reduziertem intravaskulärem Volumen stehende UE
 - osmotische Diurese
- Lebensqualität
 - gemessen anhand des Short Form Health Survey-36 (SF-36)
 - gemessen anhand des EuroQol-5D (EQ-5D)
 - gemessen anhand des Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQoL lite)

Datenquellen

Die in Abschnitt 4.3.1.1 beschriebene Informationsbeschaffung konnte keinen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin im Anwendungsgebiet A identifizieren, der die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte.

Die placebokontrollierten Studien des pharmazeutischen Unternehmers DIA3005 und TA-7284-05 untersuchten die Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin als Monotherapie und hätten für einen indirekten Vergleich mit der zVT Sulfonylharnstoff über den Brückenkomparator Placebo herangezogen werden können. Beide Studien wurden jedoch aufgrund von Unterschieden der Studien- und Zielpopulationen ausgeschlossen.

Bei der Studie DIA3005 handelt es sich um eine 26-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallel-gruppierte, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin als Monotherapie (100 mg und 300 mg einmal täglich). Die Untersuchungen wurden vom 08.02.2010 bis zum 18.08.2011 größtenteils in Nordamerika und Europa durchgeführt. Die Studie wurde ausgeschlossen, da alle Patienten Metformin als Notfall-Medikation erhalten sollten, die eine prädefinierte Hyperglykämie-Schwelle überschritten. Weiterhin wurde eine Metformin Unverträglichkeit

oder Gegenanzeigen nicht in den Einschlusskriterien berücksichtigt, so dass die Studienpopulation nicht der Zielpopulation entspricht.

Bei der Studie TA-7284-05 handelt es sich um eine 24-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallel-gruppierte, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin als Monotherapie (100 mg und 200 mg einmal täglich). Die Studie wurde vom 29.07.2011 bis zum 01.08.2012 in Japan durchgeführt. Die Studie wurde ausgeschlossen, da eine Metformin Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen in den Einschlusskriterien nicht berücksichtigt wurden und damit die Studienpopulation nicht der Zielpopulation entspricht. Außerdem sind japanische Patienten aufgrund spezifischer Stoffwechseleigenschaften nicht mit kaukasischen Patienten vergleichbar.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Informationsbeschaffung verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Canagliflozin-Monotherapie

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen der Blutzucker mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert werden kann und für die eine Metformin-Therapie aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist	Patienten mit anderen Diabetes-Typen
Intervention	Behandlung mit Canagliflozin (100 mg oder 300 mg einmal täglich)	
Vergleichstherapie	Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)	Andere Kombinationstherapien oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA _{1c} -Wert nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel, Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Im Anwendungsgebiet A liegen keine Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel vor. Es liegen somit keine Nachweise zur Beurteilung eines möglichen Zusatznutzens vor. Eine Bewertung der Aussagekraft ist daher nicht erforderlich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es liegen keine Ergebnisse vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmte zVT im Anwendungsgebiet A ist Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid). Da einerseits der Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe auf der Insulinverfügbarkeit und damit der Funktionsfähigkeit der insulinproduzierenden beta-Zellen des Pankreas beruht und sich andererseits gezeigt hat, dass die blutzuckersenkende Wirkung eine Gefahr von teilweise langandauernden und schweren Hypoglykämien und Gewichtszunahmen mit sich bringt, besteht in diesem Anwendungsgebiet ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, welche wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können. Canagliflozin ist eine solche neue Behandlungsoption, die eine *insulinunabhängige* Kontrolle des Blutzuckers erlaubt und gleichzeitig eine moderate Reduktion des Blutdrucks bei Gewichtsverlust und einem geringen intrinsischen Hypoglykämierisiko mit sich bringt.

Canagliflozin gehört zur Gruppe der Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-glucose cotransporter, SGLT)-2-Inhibitoren, welche spezifisch Glucose-Transportproteine in der Niere hemmen. Bei Typ-2-Diabetikern ist die renale Glucoseschwelle durch eine Überexpression u.a. von SGLT-2 (vermehrte Transporteranzahl) erhöht, was zu einer verstärkten Glucoserückresorption führt und damit zu einer weiteren Erhöhung des Blutzuckerspiegels beiträgt. Hier bieten SGLT-2-Inhibitoren erstmalig die Möglichkeit einer pharmakologischen Intervention, die diesen pathophysiologischen Mechanismus direkt adressiert: Canagliflozin vermindert die Glucose-Rückresorption, indem die Substanz spezifisch die luminalen Glucose-Transportproteine in der Niere hemmt und damit die renale Glucoseschwelle absenkt. Insgesamt führt dies zu einer vermehrten therapeutischen Ausscheidung von Glucose über den Urin und ermöglicht damit eine *insulinunabhängige* Senkung des Blutzuckers mit geringem Hypoglykämierisiko. Bei Blutzuckerwerten, die diese Schwelle (70-80 mg/dl bzw. 3,9-4,4 mmol/l) unterschreiten, wird keine Glucose ausgeschieden, wodurch eine Unterzuckerung praktisch nicht auftreten kann. Darüber hinaus werden unter Canagliflozin günstige pleiotrope Effekte wie eine Gewichtsabnahme und eine moderate Reduktion der Blutdruckwerte beobachtet. Die Gewichtsreduktion ist in erster Linie auf den Energieverlust

durch die erhöhte Glucoseausscheidung über den Harn zurückzuführen. Hierbei ist hervorzuheben, dass zwei Drittel des Gewichtsverlusts unter Canagliflozin-Behandlung auf eine Reduktion des Fettgewebes zurückzuführen sind und nur etwa ein Drittel auf den Verlust von fettfreier Masse. Der Verlust an Fettmasse verteilt sich dabei in etwa zu gleichen Teilen auf das viszerale und das subkutane Fettgewebe. Der Body Mass Index (BMI) und das Taille-Hüft-Verhältnis werden verbessert. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Gewichtsverlust über einen Zeitraum von 2 Jahren stabil bleibt. Die moderate Blutdruckabsenkung unter Canagliflozin ist primär die Folge einer Steigerung der Natriumexkretion und einer milden osmotischen Diurese. Durch den von den beta-Zellen des endokrinen Pankreas und *jeglicher Insulinwirkung unabhängigen* Wirkmechanismus an der Niere kann Canagliflozin grundsätzlich in allen Stadien der Typ-2-Diabetes-Erkrankung bei Patienten eingesetzt werden, die durch Antidiabetika nicht ausreichend behandelbar sind. Unter der Behandlung mit Canagliflozin wird eine effektive Blutzuckerkontrolle ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko ermöglicht, eine therapeutische Gewichtsabnahme bewirkt und der Blutdruck der Patienten moderat gesenkt. Durch seinen innovativen Wirkmechanismus greift Canagliflozin somit an mehreren Stellen in die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes-mellitus ein.

Das Anwendungsgebiet A befasst sich mit dem Nutzen und Zusatznutzen der Canagliflozin-Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit der zVT Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Laut dem Behandlungsalgorithmus der deutschen Therapieleitlinien für Typ-2-Diabetes-mellitus werden bei einer Metformin Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen Sulfonylharnstoffe und andere orale Antidiabetika (OADs) als Wirkstoffe der zweiten Wahl empfohlen. Canagliflozin ist als eingeschränkte medikamentöse Erstlinientherapie zugelassen bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist. Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in der Zulassungsstudie DIA3005 prädefinierten primären Endpunkte wurde für Canagliflozin bereits im Rahmen der Erteilung der Zulassung bestätigt. Die eingeschränkte Behandlung in der Monotherapie ist nicht als eine besondere „unabhängige“ Indikation anzusehen, sondern vielmehr eine Einordnung in die medikamentöse Stufentherapie von Typ-2-Diabetes-mellitus. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Canagliflozin ergeben zwischen den Patienten, die eine Metformin Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen haben und den Patienten, für die Metformin indiziert ist.

In der Studie DIA3005 wurden Patienten ungeachtet einer Metformin Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen eingeschlossen. Zudem war Metformin als Notfall-Medikation vorgesehen. Auch in der Studie TA-7284-05 war eine Metformin Unverträglichkeit bzw. Gegenanzeigen nicht Teil der Einschlusskriterien. Daher wurden beide Studien aus dem Anwendungsgebiet ausgeschlossen.

Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für den Wirkstoff Dapagliflozin, einem weiteren in Deutschland zugelassenen SGLT-2-Inhibitor, wurde ein indirekter Vergleich gegen Sulfonylharnstoff über den Brückenkompator Placebo im Anwendungsgebiet Monotherapie durchgeführt. Dabei wurde die nicht zulassungskonforme Behandlung beim

Einschluss der Studien nicht beachtet. Die Studien auf der Komparatorseite (5 Studien mit Glimperid bzw. Glibenclamid gegenüber dem Brückenkomparator Placebo bzw. Diät) schlossen Patienten ohne Metformin Unverträglichkeit nicht explizit aus, weshalb im Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin kein Zusatznutzen im Anwendungsgebiet Monotherapie zuerkannt wurde. Dennoch sollen an dieser Stelle die im Dapagliflozin-Dossier dargestellten Ergebnisse zu Sulfonylharnstoff mit den Ergebnissen der Studien DIA3005 und TA-7284-05 verglichen werden, um zumindest eine qualitative Einschätzung der Wirksamkeit von Canagliflozin als Monotherapie im Vergleich zur zVT Sulfonylharnstoff zu ermöglichen. Ein solcher Vergleich führt zu folgendem Ergebnis:

- Die Blutzuckersenkung gegenüber Placebo, gemessen an der Veränderung des HbA_{1c} im Vergleich zum Ausgangswert, betrug für Canagliflozin -1,03% (100 mg einmal täglich, TA-7284-05), -0,91% (100 mg einmal täglich, DIA3005) bzw. -1,16% (300 mg einmal täglich, DIA3005) und -1,01% für Sulfonylharnstoff. Die Unterschiede in der Blutzuckerkontrolle zwischen Canagliflozin und Sulfonylharnstoff sind also gering und können als klinisch unbedeutend angesehen werden.
- Für das Auftreten von Hypoglykämien wird für Sulfonylharnstoffe im Dapagliflozin Dossier ein Odds Ratio (OR) von 6,13–6,75 zugunsten von Placebo berichtet. Die Daten der Studie DIA3005 (100 mg und 300 mg Canagliflozin, einmal täglich) zeigen ein OR von 1,39 und 1,17 zugunsten von Placebo, die der Studie TA-7284-05 (100 mg Canagliflozin, einmal täglich) ergeben ein OR von 1,03 ebenfalls zugunsten von Placebo. Es liegt also ein deutlich geringeres Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien unter Canagliflozin-Behandlung als unter Sulfonylharnstoff-Behandlung vor.
- Für den kombinierten, patientenrelevanten Endpunkt „Auftreten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA_{1c}“ lässt sich ein Vorteil für Canagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff ableiten, da unter Canagliflozin-Behandlung weniger Hypoglykämien bei gleichwertiger Blutzuckerkontrolle auftraten.
- Für den Endpunkt Gewichtsveränderungen wurde für Sulfonylharnstoffe im Dapagliflozin-Dossier eine Zunahme von ~2,7 kg unter Sulfonylharnstoff-Behandlung festgestellt, wohingegen eine Canagliflozin-Behandlung mit einer Abnahme von ~3,0 kg (100 mg einmal täglich, TA-7284-05), ~2,8 kg (100 mg einmal täglich, DIA3005) bzw. 3,9 kg (300 mg einmal täglich, DIA3005) assoziiert war. Dabei zeigte sich eine Reduktion des Bauchumfangs um 2,01 cm (100 mg) bzw. 2,75 cm (300 mg). Es besteht also ein Vorteil von Canagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff in Bezug auf die Reduktion des Körpergewichts.
- Der systolische Blutdruck wurde um 3,52 mmHg (100 mg einmal täglich, TA-7284-05), 3,14 mmHg (100 mg einmal täglich, DIA3005) bzw. 5,52 mmHg (300 mg einmal täglich, DIA3005) unter Canagliflozin gesenkt, während er unter Sulfonylharnstoff nur um 0,9 mmHg gesenkt wurde. Der diastolische Blutdruck wurde unter

Sulfonylharnstoff nur um 0,7 mmHg gesenkt, während bei den Patienten, die mit Canagliflozin behandelt wurden eine diastolische Blutdrucksenkung von 2,86 mmHg (100 mg einmal täglich, TA-7284-05), 1,17 mmHg (100 mg einmal täglich, DIA3005) bzw. 2,57 mmHg (300 mg einmal täglich, DIA3005) gemessen wurde. In Bezug auf die Blutdrucksenkung ist eine Behandlung mit Canagliflozin einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff vorzuziehen.

In der Zusammenschau zeigen diese Ergebnisse einen Vorteil von Canagliflozin in der Monotherapie im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie für die Endpunkte Auftreten von Hypoglykämien, der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der Blutzuckerkontrolle sowie Gewichtsveränderung und Blutdrucksenkung. Canagliflozin weist eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit bei einer geringeren Hypoglykämierate auf. In Anbetracht dieser Daten ist aus unserer Sicht eine Canagliflozin-Monotherapie einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff vorzuziehen.

Bedeutung von Hypoglykämien

Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehenden Typ-2-Diabetes-mellitus und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar. So kann eine Hypoglykämie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können. Bestimmte Berufsgruppen, wie z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten sowie allein lebende Senioren sind besonders Hypoglykämie-gefährdet. Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit und kann zum Entzug der Fahrerlaubnis führen. Für die Erlaubnis zum Führen eines Fahrzeuges wird aus juristischer Perspektive eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt. Deshalb führt die Therapie mit einem Sulfonylharnstoff regelmäßig zu Fahrverboten mit entsprechenden Konsequenzen für Mobilität und Berufstätigkeit der Patienten. Aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos kann ferner eine regelmäßige Blutzucker-Selbstkontrolle angezeigt sein, was mit einer entsprechenden Belastung für den Patienten und auch einem Anstieg der Therapie assoziierten Kosten verbunden sein kann.

Die Nationale Versorgungs-Leitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus formuliert in ihren medizinische Handlungsempfehlungen für die strukturierte medizinische Versorgung: „Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes-mellitus inakzeptabel ist“ und „Wenn auch die Alternativen oraler Antidiabetika zu Sulfonylharnstoffen – bis auf Metformin – keine Ergebnisse bezüglich klinischer Endpunkte nachweisen konnten, zeigen diese jedoch Risikoprofile, die deutlich geringer sind als die von Sulfonylharnstoffen“. Der G-BA bestätigt in einem Therapiehinweis zu Sitagliptin, dass die oben genannte zusätzliche Patientengruppe in der Versorgungspraxis existent ist. Die aktuelle wissenschaftliche Evidenz zeigt, dass es innerhalb der Gruppe der Typ-2-Diabetiker Patienten gibt, für die der Einsatz eines Sulfonylharnstoffes nicht geeignet ist, da eine unverhältnismäßige Gefährdung vorliegt.

Letztere ist keineswegs auf die in der Fachinformation definierten Gegenanzeigen beschränkt. Tatsächlich weist die Fachinformation von Glibenclamid auf folgenden Sachverhalt hin: „Hypoglykämie ist die häufigste unerwünschte Wirkung einer Therapie mit Glibenclamid. Diese kann bei Glibenclamid protrahiert verlaufen und zu schwerer Hypoglykämie mit lebensbedrohlichem Koma führen“. Die NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus kommt zu dem Fazit, dass die Vermeidung von schweren Hypoglykämien „das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Therapie“ sein muss. „Auch die Vermeidung von rezidivierenden Unterzuckerungen, die zu Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen führen können, stellt ein wichtiges Therapieziel dar. Dies gelingt am besten durch Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. ein sehr niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko besitzen. Die langwirkenden Sulfonylharnstoffe (u.a. Glimpirid, Glibenclamid) können zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen“. Das Positionspapier der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) liefert folgenden Hinweis: „Aufgrund der Häufigkeit, mit der Typ-2-Diabetes-Patienten eine Atherosklerose ausbilden, sind optimale Strategien für Patienten mit vorhandener koronarer Herzkrankheit (KHK) oder einem erhöhten Risiko dafür von Bedeutung. Da Hypoglykämie eine myokardiale Ischämie verschlimmern und Herzrhythmusstörungen verursachen kann, sollten Therapien, die diese Nebenwirkung fördern, nach Möglichkeit vermieden werden“.

Da die Patienten in den Studien DIA3005 und TA-7284-05 jedoch nicht der Zielpopulation entsprechen, lagen im Anwendungsgebiet A keine passenden Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. Es kann daher kein Zusatznutzen auf Grund der vorliegenden Datenlage abgeleitet werden. In Anbetracht des Nebenwirkungsprofils von Sulfonylharnstoffen, dem therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien, welche wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können sowie der Zusammenschau der Ergebnisse aus dem narrativen Vergleich sehen wir einen Vorteil von Canagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen.

Der Zusatznutzen ist jedoch nicht belegbar.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Der medizinische Nutzen im Sinne des § 35a SGB V einer Canagliflozin-Monotherapie soll basierend auf Daten aus RCT im Anwendungsgebiet A dieses Dossiers dargestellt werden.

Patientenpopulation

Canagliflozin ist ein SGLT-2-Inhibitor, der die Ausscheidung von Glucose über den Urin fördert. Die Patientenpopulation, die laut Fachinformation mit einer Canagliflozin-Monotherapie behandelt werden kann (im folgenden Zielpopulation genannt), umfasst Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, 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. Canagliflozin sollte nicht bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatininclearance (CrCl) <60 ml/min begonnen werden.

Intervention

Canagliflozin liegt als 100 mg- und 300 mg-Filmtablette vor. Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozinhemihydrat), entsprechend 100 mg bzw. 300 mg Canagliflozin. Canagliflozin kann sowohl als Monotherapie als auch als

Kombinationstherapie mit Antidiabetika eingesetzt werden und wird in einer Dosierung von 100 mg oder 300 mg einmal täglich verabreicht. Die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin beträgt 100 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. Eine Dosiserhöhung 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 darstellt, mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen.

Anwendungsgebiet A stellt den medizinischen Nutzen von Canagliflozin in der Monotherapie dar.

Vergleichstherapie

Die zVT entspricht der vom G-BA bestimmten Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid) (G-BA, 2012).

Endpunkte

Im vorliegenden Dossier sollen Endpunkte betrachtet werden, die Rückschlüsse auf den metabolischen Zustand, das Vorliegen bzw. den Schweregrad von Folgeerkrankungen, Nebenwirkungen, UE, sowie die Lebensqualität der Patienten zulassen. Es handelt sich hierbei um die folgenden Endpunkte: Mortalität, Morbidität (Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, UE, sowie Folge- und Begleiterkrankungen (inkl. mikro- und makrovaskuläre Komplikationen)) und Lebensqualität. Die relevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.2 ausführlich beschrieben und werden im Rahmen des Dossiers vergleichend für die zu untersuchende Intervention und die zVT dargestellt.

Da bei den mikro- und makrovaskulären Komplikationen nach 26 bzw. 104 Wochen kein therapeutischer Effekt zu erwarten ist, wird auf die Darstellung der Ergebnisse hierzu verzichtet, abgesehen von dem Endpunkt akutes Nierenversagen.

Neben den oben genannten Endpunkten wird die langfristige Blutzuckerkontrolle, gemessen am HbA_{1c}, dargestellt. Mit Hilfe des HbA_{1c}-Werts können patientenrelevante Endpunkte, insbesondere Hypoglykämien sinnvoll interpretiert werden.

Des Weiteren wird die Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks als Surrogatendpunkt für mikro- und makrovaskuläre Folge- und Begleiterkrankungen in diesem Dossier mit berücksichtigt (Abschnitt 4.5.4).

Studientypen

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Canagliflozin anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Endpunkte sollen bevorzugt Ergebnisse aus RCT verwendet werden, da diese die zuverlässigsten Ergebnisse liefern und die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen.

Fragestellung

Ist für Canagliflozin in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter, 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, in Monotherapie, basierend auf den Daten aus RCT, gegenüber der zVT Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) ein medizinischer Nutzen im Sinne des § 35a SGB V nachweisbar?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Um Studien zu charakterisieren, die für die Beantwortung der Fragestellung aus Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde die Patientenpopulation berücksichtigt, für die Canagliflozin in diesem Anwendungsgebiet zugelassen ist (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013): Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, 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. Canagliflozin sollte nicht bei Patienten mit einer eGFR <60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl <60 ml/min begonnen werden.

Intervention

Canagliflozin liegt als 100 mg- und 300 mg-Filmtablette vor. Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H₂O (Canagliflozinhemihydrat), entsprechend 100 mg bzw. 300 mg Canagliflozin. Canagliflozin kann sowohl als Monotherapie als auch als

Kombinationstherapie mit Antidiabetika eingesetzt werden und wird in einer Dosierung von 100 mg oder 300 mg einmal täglich verabreicht. Die empfohlene Anfangsdosis von Canagliflozin beträgt 100 mg einmal täglich. Bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. Eine Dosiserhöhung 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 darstellt, mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit nachgewiesenem Volumenmangel wird vor Beginn der Canagliflozin-Therapie eine Korrektur dieses Zustands empfohlen.

Vergleichstherapie

Die zVT entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2011-B-041) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe (Glimepirid, Glibenclamid).

Endpunkte

Mortalität:

Im vorliegenden Dossier soll die Gesamtmortalität dargestellt und ausgewertet werden.

Morbidität:

Hypoglykämien:

Der Endpunkt Hypoglykämien ist in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus ein etablierter, patientenrelevanter Endpunkt (IQWiG, 2009), welcher entsprechend dargestellt und ausgewertet werden soll. Im vorliegenden Dossier werden die patientenberichteten, die dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien und die schweren Hypoglykämien betrachtet. Weiterhin werden die Gesamtrate der Hypoglykämien, sowie das Ausbleiben von Hypoglykämien in Abhängigkeit von Blutzuckerparametern und eine gemeinsame Betrachtung von Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien dargestellt.

HbA_{1c}:

Die Therapieempfehlungen und -schemata der aktuellen Leitlinien basieren auf der Senkung der Glucosekonzentration im Blut, die integriert über den HbA_{1c} gemessen wird und das primäre Ziel der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus darstellt (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2013). Die Messung des HbA_{1c} als Standard zur Verlaufskontrolle hat sich etabliert. Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, gemessen am HbA_{1c}, war dementsprechend auch der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien für Canagliflozin. Die Angaben zur HbA_{1c}-Senkung sollen zur Interpretation der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere der Hypoglykämien, herangezogen werden.

Gewichtsveränderung:

Übergewicht trägt entscheidend zur Entwicklung des Typ-2-Diabetes-mellitus bei (AkdÄ, 2009). Eine Gewichtsreduzierung wird deshalb für Typ-2-Diabetiker explizit in den Leitlinien

empfohlen (Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2013). Einige Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe und Insulin, bewirken jedoch eine Gewichtszunahme, was neben den mit Übergewicht und Adipositas einhergehenden zunehmenden vaskulären Risiken psychologisch über eine mögliche Demotivation zu mangelnder Therapietreue und Unzufriedenheit bei den Patienten führen kann. Eine therapeutische Gewichtsabnahme hingegen könnte die Patienten motivieren (Pi-Sunyer, 2009) und zu einem verbesserten Gesundheitszustand sowie zur Abnahme der Insulinresistenz beitragen. Deshalb wird im vorliegenden Dossier die Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Zum einen soll die Gewichtsveränderung der gesamten Zielpopulation, zum anderen soll der Patientenanteil, mit einem Gewichtsverlust von mindestens 5% bzw. 10%, dargestellt werden.

Blutdrucksenkung:

Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks: Typ-2-Diabetes-mellitus ist häufig mit hohem Blutdruck assoziiert (Chen et al., 2011). Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender prognostischer Faktor für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse und erhöhtem Blutdruck (Mancia, 2007). Auch in Bezug auf mikrovaskuläre Ereignisse besteht eine direkte Korrelation zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten mikrovaskulärer Folgeerkrankungen wie der diabetischen Nephropathie und der Retinopathie (Klein et al., 1989; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a; Adler et al., 2000). Das ohnehin schon durch den Typ-2-Diabetes-mellitus sowie möglicherweise Übergewicht und fettreiche Ernährung bei vielen Typ-2-Diabetikern erhöhte kardiovaskuläre Risiko wird durch hohen Blutdruck noch weiter verstärkt (Orchard, 1998; Adler et al., 2000; Mancia, 2007). Eine Senkung des Blutdrucks wird daher auch in den Leitlinien empfohlen (empfohlene NVL Zielwerte: systolisch ≤ 140 mmHg, diastolisch ≤ 80 mmHg (BÄK et al., 2013). Die durch die Wirkweise von Canagliflozin bedingte moderate Blutdrucksenkung soll deshalb als Surrogatendpunkt für mikro- und makrovaskuläre Folge- und Begleiterkrankungen in diesem Dossier mit berücksichtigt werden (Abschnitt 4.5.4).

Unerwünschte Ereignisse (UE):

In diesem Dossier sollen die Gesamtrate der UE, die schwerwiegenden UE, die Studienabbrüche aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse (Genital- und Harnwegsinfektionen, in Zusammenhang mit reduziertem intravaskulärem Volumen stehende UE und osmotische Diurese), sowie akutes Nierenversagen und Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder verlängerte betrachtet werden.

Lebensqualität:

Im vorliegenden Dossier sollen die Fragebögen SF-36, EQ-5D und IWQoL-lite zur Interpretation der Veränderung der Lebensqualität herangezogen werden. Der Endpunkt ist in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus ein etablierter, patientenrelevanter Endpunkt, welcher entsprechend im Dossier dargestellt wird.

Diese Endpunkte sind in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus als patientenrelevant etabliert und werden entsprechend im Dossier dargestellt und ausgewertet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden nur Studien eingeschlossen, die mindestens einen dieser patientenrelevanten Endpunkte berichten.

Studientyp

Zur Nutzenbewertung werden nur RCT herangezogen, da RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Die Endpunkte können im Rahmen von RCT beurteilt werden.

Studiendauer

Entsprechend bisheriger Nutzenbewertungen von Arzneimitteln im Indikationsgebiet werden ausschließlich Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen eingeschlossen.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen der Blutzucker mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert werden kann und für die eine Metformin-Therapie aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist	Patienten mit anderen Diabetes-Typen
Intervention	Behandlung mit Canagliflozin (100 mg oder 300 mg einmal täglich)	
Vergleichstherapie	Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)	Andere Kombinationstherapien oder Monotherapien
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berücksichtigt werden (HbA _{1c} -Wert nur in Kombination mit Hypoglykämien)	
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel, Case Reports
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt. Die erste Zulassung von Canagliflozin erfolgte am 29.03.2013 in den USA. Die Zulassung in Europa erfolgte im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Canagliflozin wurde Janssen-Cilag am 15.11.2013 erteilt (EMA, 2013).

Literaturrecherche zur Durchführung eines Vergleiches mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Gegenüberstellung von Canagliflozin mit der zVT im Anwendungsgebiet Monotherapie (Sulfonylharnstoff) lag keine Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel vor. Deshalb wurde keine Literaturrecherche zur zVT Sulfonylharnstoff durchgeführt.

Beschreibung der Suchen

Die bibliografische Literaturrecherche wurden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Bei allen Recherchen wurden nur Humanstudien berücksichtigt. Eine Einschränkung auf RCT wurde mithilfe validierter Filter vorgenommen. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann

durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung relevanter Studien mit Canagliflozin als Monotherapie wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien in diesem Anwendungsgebiet durchgeführt. Es wurde in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>), sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organisation [WHO]: <http://apps.who.int/trialsearch/>) nach den entsprechenden Vorgaben der Portale gesucht. Die detaillierten Suchstrategien sowie deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das

Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die Studienregistersuche und die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Studien wurden unter Berücksichtigung der unter Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Titel und Abstract von zwei unabhängigen Personen selektiert. Eventuelle Unstimmigkeiten wurden durch Diskussion geklärt. Die passenden Studien, die noch nicht in den bereits bekannten Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten waren, wurden dem Studienpool hinzugefügt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Im Anwendungsgebiet A liegen keine passenden Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. Aus diesem Grund können keine Nachweise zum Nutzen oder Zusatznutzen vorgelegt werden. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials wird somit nicht durchgeführt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Anwendungsgebiet A liegen keine passenden Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Im Anwendungsgebiet A liegen keine passenden Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. Aus diesem Grund wird hier auf eine Beschreibung der Methodik zur Gegenüberstellung der einzelnen Endpunkte verzichtet.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Im Anwendungsgebiet A liegen keine passenden Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. Demensprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Anwendungsgebiet A liegen keine passenden Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. Demensprechend wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Anwendungsgebiet A liegen keine passenden Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. Demensprechend wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Anwendungsgebiet A liegen keine passenden Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. Demensprechend wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
DIA3004	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3004 Verlängerungs- phase	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3005	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg, 26 Wochen Placebo mit anschließender Umstellung auf Sitagliptin 100 mg für weitere 26 Wochen
DIA3008	ja	ja	laufend	bis zu 9 Jahre	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3010	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung
DIA3010 Verlängerungs- phase	ja	ja	laufend	78 Wochen	Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
DIA3011	nein	ja	laufend	26 Wochen	Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg, Canagliflozin 100 mg+Metformin XR (500-2000 mg ansteigend), Canagliflozin 300 mg+Metformin XR (500-2000 mg ansteigend), Metformin XR (500-2000 mg ansteigend)
TA-7284-02	nein	ja	abgeschlossen	15 Tage	Canagliflozin (ansteigende Dosierung), Placebo
TA-7284-04	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Canagliflozin 50 mg, Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 200 mg, Canagliflozin 300 mg, Placebo
TA-7284-05	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 200 mg, Placebo
TA-7284-06	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 200 mg
TA-7284-07	nein	ja	abgeschlossen	2 Wochen	Canagliflozin 100 mg Canagliflozin 200 mg
DIA4003	nein	ja	laufend	156 Wochen	Canagliflozin 100 mg (Dosiserhöhung auf 300 mg nach Woche 13 möglich) + Vorbehandlung Placebo + Vorbehandlung

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-3 ist auf dem Stand vom 10.01.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DIA3004	Falsche Patientenpopulation. Die Patienten waren moderat niereninsuffizient (glomeruläre Filtrationsrate - eGFR ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73m ² , zu Woche 2). Canagliflozin ist für Patienten mit einer geschätzten eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² oder einer Kreatinin-clearance (CrCl) ≥ 60 ml/min zugelassen. Die Patienten der Studie DIA3004 entsprechen somit nicht der Zielpopulation.
DIA3004 Verlängerungsphase	Falsche Patientenpopulation. Die Patienten waren moderat niereninsuffizient (eGFR ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73m ² , zu Woche 2). Canagliflozin ist für Patienten mit einer geschätzten eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min zugelassen. Die Patienten der Studie DIA3004 entsprechen somit nicht der Zielpopulation.
DIA3005	Falsche Patientenpopulation ¹
DIA3008	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar. Es liegt kein Studienbericht vor, dessen Beobachtungszeitraum mindestens 24 Wochen einschließt. Es liegt ein Studienbericht nach 18 Wochen vor, der jedoch zur Nutzenbewertung aufgrund der zu kurzen Beobachtungsdauer nicht herangezogen werden kann.
DIA3010	Falsche Patientenpopulation ²
DIA3010 Verlängerungsphase	Die Verlängerungsphase läuft noch, es liegen keine Ergebnisse vor
DIA3011	Keine Ergebnisse verfügbar
TA-7284-02	Studiendauer zu kurz
TA-7284-04	Studiendauer zu kurz
TA-7284-05	Falsche Patientenpopulation ³
TA-7284-06	Falsche Vergleichstherapie (kein Vergleich mit einem geeigneten Brückenkomparator möglich)
TA-7284-07	Studiendauer zu kurz
DIA4003	Keine Ergebnisse verfügbar

¹ Bei der Studie DIA3005 handelt es sich um eine 26-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallel-gruppierete, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin als Monotherapie (100 mg und 300 mg einmal täglich). Die Untersuchungen wurden vom 08.02.2010 bis zum 18.08.2011 größtenteils in Nordamerika und Europa durchgeführt. Die Studie wurde ausgeschlossen, da alle Patienten Metformin als Notfall-Medikation erhalten sollten, die eine prädefinierte Hyperglykämie-Schwelle überschritten. Weiterhin wurde eine Metformin Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht in den Einschlusskriterien berücksichtigt. Bis auf die nicht der Zielpopulation entsprechenden Studienpopulation wäre die Studie DIA3005 jedoch für die Herleitung des Zusatznutzens von Canagliflozin als Monotherapie gegenüber der zVT Sulfonylharnstoff geeignet.

² Bei der Studie DIA3010 handelt es sich um internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 26-wöchige, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den drei Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Placebo jeweils zusätzlich zu der Vorbehandlung. Es wurden

ältere Männer und Frauen (≥ 55 und ≤ 80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Die Vorbehandlung der Patienten umfasst Sulfonylharnstoff, Thiazolidindione (Glitazone), Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, Metformin, Insulin oder eine Kombination daraus. Mit einer Canagliflozin Monotherapie wurden nur 18 Patienten behandelt, somit entsprechen ≤ 18 Patienten der Zielpopulation. Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, 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. Canagliflozin sollte nicht bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min begonnen werden. Bei der gegebenen Stichprobengröße von ≤ 18 Patienten ist die statistische Aussagekraft eines indirekten Vergleichs allerdings zu gering, um einen Effekt der zu erwartenden Größe nachweisen zu können. Des Weiteren ist bei binären Endpunkten mit geringer Eintrittswahrscheinlichkeit (z. B. Hypoglykämien oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit keinem Ereignis zu rechnen. In diesem Fall könnte keine aussagekräftige Analyse für diese Endpunkte durchgeführt werden. Außerdem wurde die Studie ausgeschlossen, da die Patienten Metformin als Notfall-Medikation erhalten konnten.

³ Bei der Studie TA-7284-05 handelt es sich um eine 24-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallel-gruppierete, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin als Monotherapie (100 mg und 200 mg einmal täglich). Die Studie wurde vom 29.07.2011 bis zum 01.08.2012 in Japan durchgeführt. Die Studie wurde ausgeschlossen, da eine Metformin Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen in den Einschlusskriterien nicht berücksichtigt wurde. Bis auf die nicht der Zielpopulation entsprechenden Studienpopulation wäre die Studie TA-7284-05 jedoch für die Herleitung des Zusatznutzens von Canagliflozin als Monotherapie gegenüber der zVT Sulfonylharnstoff geeignet. Außerdem sind japanische Patienten aufgrund spezifischer Stoffwechseleigenschaften nicht mit kaukasischen Patienten vergleichbar (Hu et al., 2009; Likhari und Gama, 2009; Mostafa et al., 2012; Ma und Chan, 2013).

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

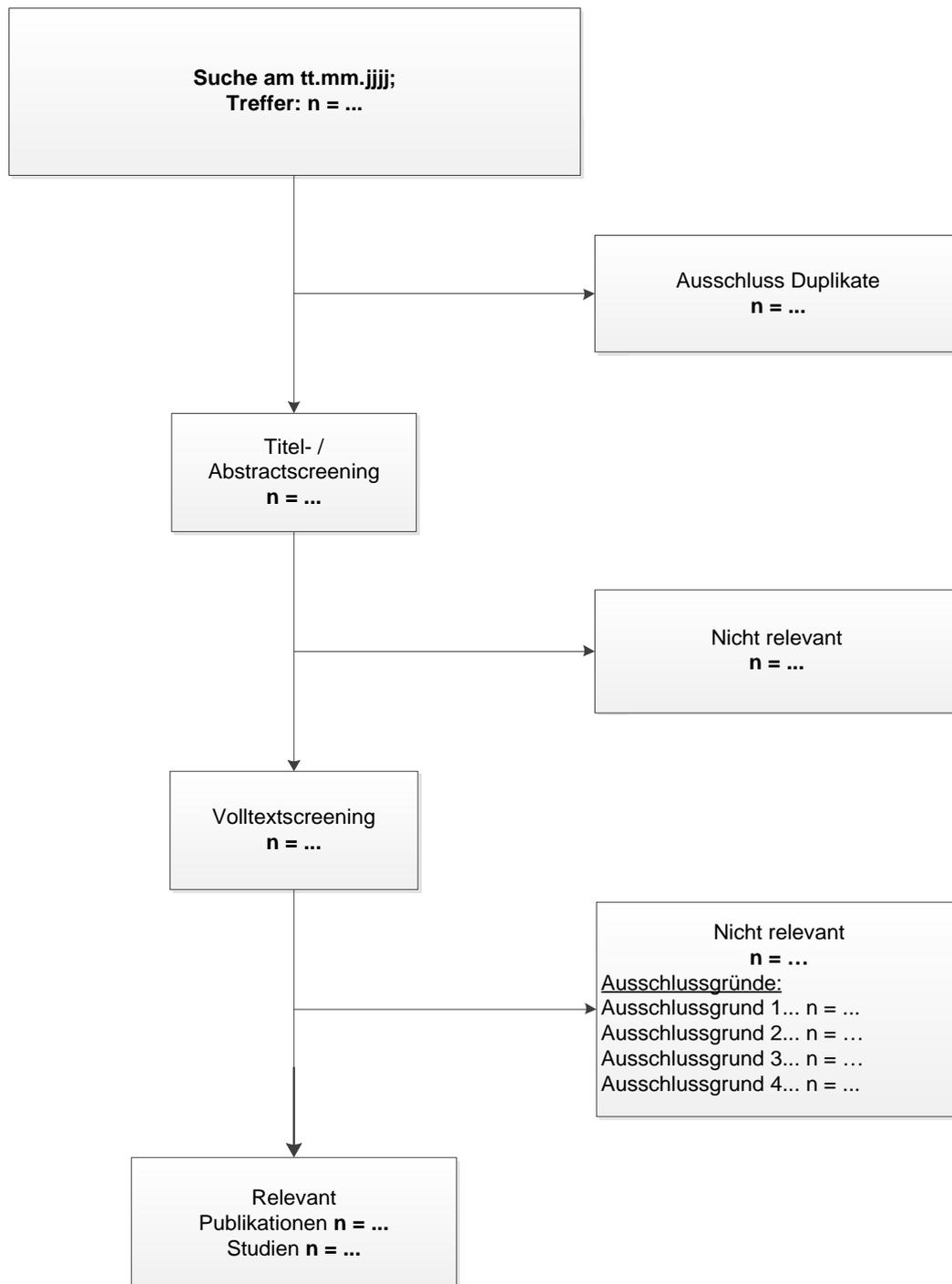


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 10.01.2014 (Cochrane, Embase) und 22.01.2014 (Medline) durchgeführte systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit Canagliflozin ergab insgesamt 267 Treffer. Nach automatisierten und händischen Ausschluss der Duplikate (n=37) wurden die verbleibenden 230 Artikel nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und

Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander beurteilt. Basierend auf den Informationen aus Titel und - soweit vorhanden - Abstracts wurden 229 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Für die verbleibende Publikation wurde der Volltext hinsichtlich der vorgegebenen Kriterien überprüft. Die potenziell relevante Publikation von Stenlöf et al. (Stenlöf et al., 2013) beschreibt die Studie DIA3005. Bei dieser Studie handelt es sich um eine 26-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, parallel-gruppierte, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Canagliflozin als Monotherapie (100 mg und 300 mg, einmal täglich). Die Studie wurde ausgeschlossen, da alle Patienten Metformin als Notfall-Medikation erhalten sollten, die eine prädefinierte Hyperglykämie-Schwelle überschritten. Weiterhin wurde eine Metformin Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht in den Einschlusskriterien berücksichtigt. Bis auf die nicht der Zielpopulation entsprechenden Studienpopulation wäre die Studie DIA3005 jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin als Monotherapie gegenüber der zVT Sulfonylharnstoff geeignet.

Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte somit keine für das Anwendungsgebiet A relevante Studie (Abbildung 2).

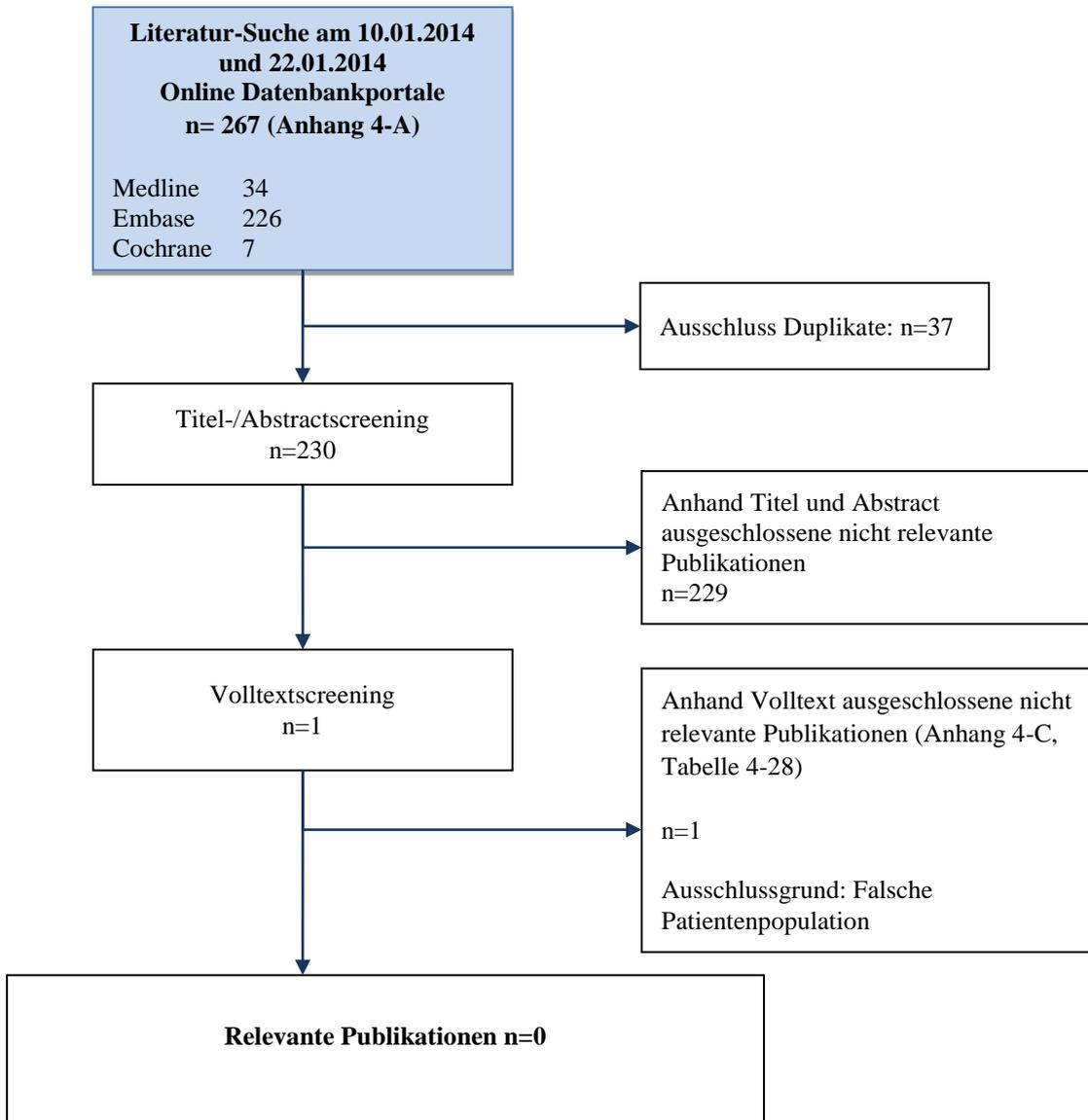


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
-				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-5 ist auf dem Stand vom 10.01.2014.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
-						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Canagliflozin 100 mg	Canagliflozin 300 mg	Placebo / Sitagliptin 100 mg	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
-				

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w/m (%)	BMI (kg/m ²) Mittelwert (SD)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)
-					

BMI: Body Mass Index, SD: Standardabweichung

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
-					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
-	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	
-	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Es wurden keine Studien identifiziert.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt

analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
-					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
-	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
-						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
-	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
-						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
-	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein
-				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
-	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Im Anwendungsgebiet A liegen keine passenden Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. Aus diesem Grund konnten keine Nachweise zum Nutzen oder Zusatznutzen vorgelegt werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- 1. erheblicher Zusatznutzen*
- 2. beträchtlicher Zusatznutzen*
- 3. geringer Zusatznutzen*
- 4. nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- 5. kein Zusatznutzen belegbar*
- 6. der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Folgenden wird auf den therapeutischen Bedarf für neue Behandlungsstrategien sowie auf den Vorteil einer Behandlung mit Canagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff eingegangen. Näher erläutert werden der *insulinunabhängige* Wirkmechanismus von Canagliflozin und der Wirkungsverlust der bei einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zu beobachten ist. Canagliflozin bringt aufgrund seines Wirkmechanismus ein geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko, eine moderate Reduktion des Blutdrucks sowie Gewichtsverlust mit sich, während die Behandlung mit Sulfonylharnstoff aufgrund des beta-zytotropen Wirkmechanismus, eine Gefahr von teilweise langandauernden und schweren Hypoglykämien und Gewichtszunahmen hervorruft.

Typ-2-Diabetes-mellitus ist eine Erkrankung mit progredientem Verlauf, gekennzeichnet durch eine zunehmende Verschlechterung der pankreatischen Inselzellfunktion und zunehmender Insulinresistenz. Daher kann es bei Substanzen, die den Blutzucker über eine Stimulation der Insulinausschüttung senken, mit zunehmender Erkrankungsdauer über Überlastungsmechanismen bereits vorgeschädigter insulinproduzierender Zellen zu einem Wirkungsverlust kommen (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998b; Viberti et al., 2002).

Die vom G-BA bestimmte zVT im Anwendungsgebiet Monotherapie ist Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid). Sulfonylharnstoffe stimulieren die Sekretion von Insulin in den beta-Zellen des endokrinen Pankreas durch die Hemmung der Adenosintriphosphat-regulierten Kalium (K-ATP) Kanäle in der Plasmamembran dieser Zellen (Matthaei et al., 2009). Sulfonylharnstoffe wirken dabei nicht glucoseabhängig, sondern sorgen für eine kontinuierliche Ausschüttung von Insulin durch konstitutive (irreversible) Hemmung der K-ATP Kanäle. Hierdurch kommt es häufig zu einer Hyperinsulinämie mit erheblicher Hypoglykämie-Gefahr (AkdÄ, 2009). Unter Sulfonylharnstoff-Therapie besteht also ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko, welches durch Auslassen einer Mahlzeit oder Therapiefehler weiter ansteigt (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die Angst vor Hypoglykämien kann außerdem zu verminderter Therapieadhärenz beitragen (Barnett et al., 2010). Durch milde Hypoglykämien wird überdies der Appetit der Patienten gesteigert (Fonseca, 2003), so dass bei regelmäßig auftretenden, milden Hypoglykämien von einem verstärkten Essverhalten und einer weiteren Gewichtszunahme auszugehen ist (Heller, 2004; McFarlane, 2009). Auch die durch die Sulfonylharnstoffe ausgelöste Hyperinsulinämie bedingt eine weitere Gewichtszunahme der Patienten (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Diese ist teilweise auf den anabolischen Effekt des Insulins auf Muskelfasern und Fettgewebe sowie auf die appetitanregende Wirkung des Insulins zurückzuführen (Kersten, 2001; Anthony et al., 2006). Des Weiteren liegen Anhaltspunkte dafür vor, dass die Kombination von Sulfonylharnstoffen und Metformin die kardiovaskuläre Mortalität der Patienten erhöht (BÄK et al., 2013; Hemmingsen et al., 2013). Des Weiteren kann eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zur Apoptose der beta-Zellen führen, was den bei Typ-2-Diabetes-mellitus ohnehin beobachteten Rückgang der beta-Zellmasse vermutlich weiter verstärkt (Maedler et al., 2005). Bei längerer

Einnahme tritt regelhaft im Vergleich zu anderen nicht beta-zytotropen Antidiabetika ein beschleunigter Wirkverlust auf (Kahn et al., 2006; Cefalu et al., 2013b), weshalb die Sulfonylharnstoffe als nicht für die Langzeitbehandlung von Typ-2-Diabetes-mellitus geeignet betrachtet werden (AkdÄ, 2009; BÄK et al., 2013).

Da einerseits der Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe auf der Insulinverfügbarkeit und damit der Funktionsfähigkeit der insulinproduzierenden beta-Zellen des Pankreas beruht und sich andererseits gezeigt hat, dass die blutzuckersenkende Wirkung, aufgrund des beta-zytotropen Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe, eine Gefahr von teilweise langandauernden und schweren Hypoglykämien und Gewichtszunahmen darstellt, besteht in diesem Anwendungsgebiet ein therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien für Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, welche wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können. Canagliflozin ist solch eine neue Behandlungsoption, die eine insulinunabhängige Kontrolle des Blutzuckers erlaubt und gleichzeitig eine moderate Reduktion des Blutdrucks bei Gewichtsverlust und einem geringen intrinsischen Hypoglykämierisiko mit sich bringt.

Canagliflozin gehört zur Gruppe der Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-glucose cotransporter, SGLT)-2-Inhibitoren, welche spezifisch Glucose-Transportproteine in der Niere hemmen (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013). Bei Typ-2-Diabetikern ist die renale Glucoseschwelle durch eine Überexpression u.a. von SGLT-2 (vermehrte Transporteranzahl) (Rahmoune et al., 2005) erhöht, was zu einer verstärkten Glucoserückresorption führt und damit zu einer weiteren Erhöhung des Blutzuckerspiegels beiträgt (DeFronzo et al., 2012; Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013). Hier bieten SGLT-2-Inhibitoren erstmalig die Möglichkeit einer pharmakologischen Intervention, die diesen pathophysiologischen Mechanismus direkt adressiert: Canagliflozin vermindert die Glucose-Rückresorption, indem die Substanz spezifisch die luminalen Glucose-Transportproteine in der Niere hemmt und damit die renale Glucoseschwelle absenkt.

Insgesamt führt dies zu einer vermehrten therapeutischen Ausscheidung von Glucose über den Urin und ermöglicht damit eine *insulinunabhängige* Senkung des Blutzuckers mit geringem Hypoglykämierisiko (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013; Stenlöf et al., 2013). Bei Blutzuckerwerten, die diese Schwelle (70-80 mg/dl bzw. 3,9-4,4 mmol/l (Sha et al., 2011; Devineni et al., 2013)) unterschreiten, wird keine Glucose ausgeschieden, wodurch eine Unterzuckerung praktisch nicht auftreten kann. Darüber hinaus werden unter Canagliflozin günstige pleiotrope Effekte wie eine Gewichtsabnahme und eine moderate Reduktion der Blutdruckwerte beobachtet. Die Gewichtsreduktion ist in erster Linie auf den Energieverlust durch die erhöhte Glucoseausscheidung über den Harn zurückzuführen (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013). Hierbei ist hervorzuheben, dass zwei Drittel des Gewichtsverlusts unter Canagliflozin-Behandlung auf eine Reduktion des Fettgewebes zurückzuführen sind und nur etwa ein Drittel auf den Verlust von fettfreier Masse. Der Verlust an Fettmasse verteilt sich dabei in etwa zu gleichen Teilen

auf das viszerale und das subkutane Fettgewebe (Cefalu et al., 2013b). Der BMI und das Taille-Hüft-Verhältnis werden verbessert (Janssen Research & Development, 2012). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Gewichtsverlust über einen Zeitraum von 2 Jahren stabil bleibt (Cefalu et al., 2013a). Die moderate Blutdruckabsenkung unter Canagliflozin ist primär die Folge einer Steigerung der Natriumexkretion und einer milden osmotischen Diurese (Basile, 2013; Cefalu et al., 2013b; Stenlöf et al., 2013).

Durch den von den beta-Zellen des endokrinen Pankreas und *jeglicher Insulinwirkung unabhängigen* Wirkmechanismus an der Niere kann Canagliflozin grundsätzlich in allen Stadien der Typ-2-Diabetes-Erkrankung bei Patienten eingesetzt werden, die durch Antidiabetika nicht ausreichend behandelbar sind (Rothenberg et al., 2010; Polidori et al., 2012a; Polidori et al., 2012b; Lamos et al., 2013). Unter der Behandlung mit Canagliflozin wird eine effektive Blutzuckerkontrolle ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko ermöglicht, eine therapeutische Gewichtsabnahme bewirkt und der Blutdruck der Patienten moderat gesenkt (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013; Janssen Research & Development, 2013a). Durch seinen innovativen Wirkmechanismus greift Canagliflozin somit an mehreren Stellen in die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes-mellitus ein.

Das Anwendungsgebiet A befasst sich mit dem Nutzen und Zusatznutzen der Canagliflozin-Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit der zVT Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Laut dem Behandlungsalgorithmus der deutschen Therapieleitlinien für Typ-2-Diabetes-mellitus werden bei einer Metformin Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen Sulfonylharnstoffe und andere OADs als Wirkstoffe der zweiten Wahl empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Canagliflozin ist als eingeschränkte medikamentöse Erstlinientherapie zugelassen bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist. Die Zulassung von Canagliflozin erfolgte auf Basis der hier beigelegten Studiendaten (Janssen Research & Development, 2013b). Canagliflozin wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis der in den Studien prädefinierten primären Endpunkte bestätigt. Die eingeschränkte Gabe in der Monotherapie ist nicht als eine besondere „unabhängige“ Indikation anzusehen, sondern vielmehr eine Einordnung in die medikamentöse Stufentherapie von Typ-2-Diabetes-mellitus. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Canagliflozin ergeben zwischen Patienten, die eine Metformin Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen haben und Patienten, für die Metformin indiziert ist.

Die placebokontrollierten Studien DIA3005 und TA-7284-05 hätten einen indirekten Vergleich mit der zVT Sulfonylharnstoff über den Brückenkomparator Placebo zugelassen, welcher jedoch aufgrund der Abweichung der Studienpopulationen gegenüber der Zielpopulation nicht durchgeführt wurde.

In der Studie DIA3005 wurden Patienten ungeachtet einer Metformin Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen eingeschlossen. Zudem war Metformin als Notfall-Medikation vorgesehen. Auch in der Studie TA-7284-05 war eine Metformin Unverträglichkeit bzw. Gegenanzeigen

nicht Teil der Einschlusskriterien. Daher wurden beide Studien aus dem Anwendungsgebiet (Monotherapie) ausgeschlossen.

Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für den Wirkstoff Dapagliflozin, einem weiteren in Deutschland zugelassenen SGLT-2-Inhibitor, wurde ein indirekter Vergleich gegen Sulfonylharnstoff über den Brückenkomparator Placebo im Anwendungsgebiet Monotherapie durchgeführt (Bristol-Myers Squibb & AstraZeneca, 2012). Dabei wurde die nicht zulassungskonforme Behandlung beim Einschluss der Studien nicht beachtet. Die Studien auf der Komparatorseite (5 Studien mit Glimpirid bzw. Glibenclamid gegenüber dem Brückenkomparator Placebo bzw. Diät (Bristol-Myers Squibb & AstraZeneca, 2012) schlossen Patienten ohne Metformin Unverträglichkeit nicht explizit aus, weshalb im Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin kein Zusatznutzen im Anwendungsgebiet Monotherapie zuerkannt wurde. Dennoch soll an dieser Stelle die im Dapagliflozin-Dossier dargestellten Ergebnisse zu Sulfonylharnstoff mit den Ergebnissen der Studien DIA3005 und TA-7284-05 verglichen werden, um zumindest eine qualitative Einschätzung der Wirksamkeit von Canagliflozin als Monotherapie im Vergleich zur zVT Sulfonylharnstoff zu ermöglichen. Ein solcher Vergleich führt zu folgendem Ergebnis:

- Die Blutzuckersenkung gegenüber Placebo, gemessen an der Veränderung des HbA_{1c} im Vergleich zum Ausgangswert, betrug für Canagliflozin -1,03% (100 mg einmal täglich, TA-7284-05), -0,91% (100 mg einmal täglich, DIA3005) bzw. -1,16% (300 mg einmal täglich, DIA3005) und -1,01% für Sulfonylharnstoff (Bristol-Myers Squibb & AstraZeneca, 2012). Die Unterschiede in der Blutzuckerkontrolle zwischen Canagliflozin und Sulfonylharnstoff sind also gering und können als klinisch unbedeutend angesehen werden.
- Für das Auftreten von Hypoglykämien wird für Sulfonylharnstoffe im Dapagliflozin-Dossier ein OR von 6,13–6,75 zugunsten von Placebo berichtet. Die Daten der Studie DIA3005 (100 mg und 300 mg Canagliflozin, einmal täglich) zeigen ein OR von 1,39 und 1,17 zugunsten von Placebo, die der Studie TA-7284-05 (100 mg Canagliflozin, einmal täglich) ergeben ein OR von 1,03 ebenfalls zugunsten von Placebo. Es liegt also ein deutlich geringeres Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien unter Canagliflozin-Behandlung als unter Sulfonylharnstoff-Behandlung vor.
- Für den kombinierten, patientenrelevanten Endpunkt „Auftreten von Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA_{1c}“ lässt sich ein Vorteil für Canagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff ableiten, da unter Canagliflozin-Behandlung weniger Hypoglykämien bei gleichwertiger Blutzuckerkontrolle auftraten.
- Für den Endpunkt Gewichtsveränderungen wurde für Sulfonylharnstoffe im Dapagliflozin-Dossier eine Zunahme von ~2,7 kg unter Sulfonylharnstoff-Behandlung festgestellt, wohingegen eine Canagliflozin-Behandlung mit einer Abnahme von ~3,0 kg (100 mg einmal täglich, TA-7284-05), ~2,8 kg (100 mg einmal täglich, DIA3005) bzw. 3,9 kg (300 mg einmal täglich, DIA3005) assoziiert war. Dabei zeigte sich eine Reduktion des Bauchumfangs um 2,01 cm (100 mg) bzw. 2,75 cm (300 mg).

Es besteht also ein Vorteil von Canagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff in Bezug auf die Reduktion des Körpergewichts.

- Der systolische Blutdruck wurde um 3,52 mmHg (100 mg einmal täglich, TA-7284-05), 3,14 mmHg (100 mg einmal täglich, DIA3005) bzw. 5,52 mmHg (300 mg einmal täglich, DIA3005) unter Canagliflozin gesenkt, während er unter Sulfonylharnstoff nur um 0,9 mmHg gesenkt wurde. Der diastolische Blutdruck wurde unter Sulfonylharnstoff nur um 0,7 mmHg gesenkt, während bei den Patienten, die mit Canagliflozin behandelt wurden, eine diastolische Blutdrucksenkung von 2,86 mmHg (100 mg einmal täglich, TA-7284-05), 1,17 mmHg (100 mg einmal täglich, DIA3005) bzw. 2,57 mmHg (300 mg einmal täglich, DIA3005) gemessen wurde. In Bezug auf die Blutdrucksenkung ist eine Behandlung mit Canagliflozin einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff vorzuziehen.

In der Zusammenschau zeigen diese Ergebnisse einen Vorteil von Canagliflozin in der Monotherapie im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie für die Endpunkte Auftreten von Hypoglykämien, der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der Blutzuckerkontrolle, Gewichtsveränderung und Blutdrucksenkung. Canagliflozin weist bei einer mindestens gleichwertigen Wirksamkeit und eine geringeren Hypoglykämierate auf. In Anbetracht dieser Daten ist aus unserer Sicht eine Canagliflozin-Monotherapie einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff vorzuziehen.

Hypoglykämien

Hypoglykämien stellen vor allem bei Patienten mit lange bestehenden Typ-2-Diabetes mellitus und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden dar. So kann eine Hypoglykämie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen. Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Episoden nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (Wiesner, 2010; Frier et al., 2011). Auch bestimmte Berufsgruppen wie z.B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten, sowie allein lebende Senioren sind speziell Hypoglykämie-gefährdet. Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit und kann sogar zum Entzug der Fahrerlaubnis führen. Für die Erlaubnis zum Führen eines Fahrzeuges wird aus juristischer Perspektive eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt (Ehlers, 2011):

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). 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. 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). 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). Dies wurde beim Vorliegen einer Zuckerkrankheit z. B. dann bejaht, wenn ein Kraftfahrer einen Verkehrsunfall verursacht hat, 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 (Verwaltungsgericht 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 insbesondere „schwere Stoffwechselentgleisungen“, wie z. B. eine Hypoglykämie, ausgeschlossen sind. Besteht eine Neigung zu schweren Stoffwechselentgleisungen, ist weder eine Eignung, noch eine bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen jeglicher Klasse gegeben. Bei ausgeglichener Stoffwechsellage unter Therapie mit Diät oder oralen Antidiabetika mit niedrigem Hypoglykämierisiko (5.3) und bei medikamentöser Therapie mit hohem Hypoglykämierisiko (5.4) ist für Kraftfahrzeuge der Klassen A, A1, A2, B, BE, AM, L und T (Gruppe 1) eine Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen gegeben, während eine Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen der Klassen C, c1, CE, C1E, D, D1, DE, D1E, FzF (Gruppe 2) nur „ausnahmsweise, bei guter Stoffwechselführung ohne Unterzuckerung über etwa drei Monate“ besteht. Während bei ausgeglichener Stoffwechsellage unter Therapie mit Diät oder oralen Antidiabetika mit niedrigem Hypoglykämierisiko eine Nachuntersuchung verpflichtend ist, müssen bei einer medikamentösen Therapie mit hohem Hypoglykämierisiko (z. B. Insulin) regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden.

Diese Vorgaben werden durch die von der Bundesanstalt für Straßenwesen erstellten und vom Bundesministerium für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung genehmigten Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung folgendermaßen konkretisiert:

- Wer als Diabetiker zu schweren Stoffwechselentgleisungen mit Hypoglykämien mit Kontrollverlust, Verhaltensstörungen oder Bewusstseinsbeeinträchtigungen oder Hyperglykämien mit ausgeprägten Symptomen wie z.B. Schwäche, Übelkeit, Erbrechen oder Bewusstseinsbeeinträchtigungen neigt, ist nicht in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen beider Gruppen gerecht zu werden (Gräcmann und Albrecht, 2009).

- Wer als Diabetiker mit Insulin behandelt wird, ist in der Regel nicht in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 gerecht zu werden. Ausnahmen setzen außergewöhnliche Umstände voraus, die in einem ausführlichen Gutachten im Einzelnen zu beschreiben sind. Neben regelmäßigen ärztlichen Kontrollen sind Nachbegutachtungen im Abstand von höchstens 2 Jahren erforderlich (Gräcmann und Albrecht, 2009).
- Diabetiker, die mit oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp behandelt werden, sind in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 gerecht zu werden, wenn vor der Genehmigung eine gute Stoffwechselführung ohne Hypoglykämien über etwa 3 Monate vorlag (Gräcmann und Albrecht, 2009).
- Die Voraussetzungen zum sicheren Führen von Kraftfahrzeugen können durch unzureichende Behandlung, durch Nebenwirkungen der Behandlung oder durch Komplikationen der Erkrankung eingeschränkt oder ausgeschlossen sein (Gräcmann und Albrecht, 2009).

Die Art der Behandlung einer Zuckerkrankheit hat daher maßgeblichen Einfluss auf die Fahrtauglichkeit und damit (nicht nur für Berufskraftfahrer) auch auf den im System der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) so wichtigen Faktor der Arbeitsfähigkeit (G-BA, 2013). Gemäß der Ursachenlehre von der rechtlich wesentlichen Bedingung, an der die sozialgerichtliche Rechtsprechung bis heute festhält, können auch die Nebenwirkungen eines Arzneimittels, das ärztlich im Rahmen der Zulassung zur Verhütung einer Krankheitsverschlimmerung oder zur Linderung von Krankheitsbeschwerden verordnet wurde, eine krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit auslösen (BSG 3. Senat, 1971). Zudem erfordert eine Arbeitsfähigkeit im Sinne des Systems der GKV auch das Vermögen, eine Arbeitsstelle aufzusuchen. Eine gesundheitliche Beeinträchtigung, die es dem Versicherten nicht erlaubt, täglich viermal eine Fußstrecke von mehr als 500 Meter in jeweils weniger als 20 Minuten zurückzulegen, stellt bei dem anzuwendenden generalisierenden Maßstab eine derart schwere Leistungseinschränkung dar, dass der Arbeitsmarkt trotz vorhandenen vollschichtigen Leistungsvermögen als verschlossen anzusehen ist (BSG Großer Senat, 1996). Etwas anderes gilt ausnahmsweise dann, wenn der Versicherte einen Arbeitsplatz hat, der in zumutbarer Entfernung liegt oder mit einem vorhandenen Kfz erreichbar ist, oder wenn ihm ein entsprechender Arbeitsplatz angeboten wird. Diese Kriterien hat das Bundessozialgericht (BSG) in seiner Rechtsprechung zum Versicherungsfall der Erwerbsunfähigkeit entwickelt, wie ihn § 1247 Reichsversicherungsordnung und § 44 SGB VI in der bis zum 31. Dezember 2000 geltenden Fassung umschrieben hatten (BSG 5. Senat, 2006).

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.

Die Therapie mit einem Sulfonylharnstoff führt regelmäßig zu Fahrverboten mit entsprechenden Konsequenzen für Mobilität und Berufstätigkeit der Patienten. Aufgrund des gesteigerten Hypoglykämierisikos kann ferner eine regelmäßige Blutzucker-Selbstkontrolle angezeigt sein, was mit einer entsprechenden Belastung für den Patienten und auch einem Anstieg der Therapie assoziierten Kosten verbunden sein kann.

Die NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus formuliert in ihren medizinische Handlungsempfehlungen für die strukturierte medizinische Versorgung: „Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes-mellitus inakzeptabel ist“ und „Wenn auch die Alternativen oraler Antidiabetika zu Sulfonylharnstoffen – bis auf Metformin – keine Ergebnisse bezüglich klinischer Endpunkte nachweisen konnten, zeigen diese jedoch Risikoprofile, die deutlich geringer sind als die von Sulfonylharnstoffen“ (BÄK et al., 2013). Der G-BA bestätigt in einem Therapiehinweis zu Sitagliptin, dass die oben genannte zusätzliche Patientengruppe in der Versorgungspraxis existent ist: Er formuliert, dass der DPP-4-Inhibitor eine Alternative für Patienten darstellt, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Gegenanzeigen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen, und bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist (G-BA, 2008). Die aktuelle wissenschaftliche Evidenz zeigt unstrittig, dass es innerhalb der Gruppe der Typ-2-Diabetiker Patienten gibt, für die der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs nicht geeignet ist, da eine unverhältnismäßige Gefährdung vorliegt. Letztere ist keineswegs auf die in der Fachinformation definierten Gegenanzeigen beschränkt. Tatsächlich weist die Fachinformation von Glibenclamid auf folgenden Sachverhalt hin: „Hypoglykämie ist die häufigste unerwünschte Wirkung einer Therapie mit Glibenclamid. Diese kann bei Glibenclamid protrahiert verlaufen und zu schwerer Hypoglykämie mit lebensbedrohlichem Koma führen“ (Fachinformation Glibenclamid 3.5 mg. Stand: Juli, 2010). Die NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus kommt zu dem Fazit, dass die Vermeidung von schweren Hypoglykämien „das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Therapie“ sein muss (BÄK et al., 2013). „Auch die Vermeidung von rezidivierenden Unterzuckerungen, die zu Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen führen können, stellt ein wichtiges Therapieziel dar“ (BÄK et al., 2013). „Dies gelingt am besten durch Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko besitzen“ (BÄK et al., 2013). „Die langwirkenden Sulfonylharnstoffe (u.a. Glimepirid, Glibenclamid) können zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen“ (BÄK et al., 2013). Das Positionspapier der ADA und der EASD liefert folgenden Hinweis: „Aufgrund der Häufigkeit, mit der Typ-2-Diabetes-Patienten eine Atherosklerose ausbilden, sind optimale Strategien für Patienten mit vorhandener KHK oder einem erhöhten Risiko dafür von Bedeutung. Da Hypoglykämie eine myokardiale Ischämie verschlimmern und Herzrhythmusstörungen verursachen kann, sollten Therapien, die diese Nebenwirkung fördern, nach Möglichkeit vermieden werden“ (Inzucchi et al., 2012).

Da die Patienten in den Studien jedoch nicht der Zielpopulation entsprechen, lagen im Anwendungsgebiet A keine passenden Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin vor. Es kann daher kein Zusatznutzen auf Grund der vorliegenden Datenlage

dargestellt werden. Die eingeschränkte Behandlung in der Monotherapie ist nicht als eine besondere „unabhängige“ Indikation anzusehen, sondern vielmehr eine Einordnung in die sekundäre Linie der Stufentherapie von Typ-2-Diabetes-mellitus. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Canagliflozin ergeben zwischen Patienten, die eine Metformin Unverträglichkeit haben und Patienten, für die Metformin indiziert ist. In Anbetracht des Nebenwirkungsprofils von Sulfonylharnstoffen, dem therapeutischer Bedarf für neue Behandlungsstrategien, welche wirksam und sicher sind und auch bei einer Insulinresistenz bzw. geringer Insulinverfügbarkeit den Blutzucker noch effektiv senken können, sowie der Zusammenschau der Ergebnisse aus dem narrativen Vergleich sehen wir einen Vorteil von Canagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen.

Der Zusatznutzen ist jedoch nicht belegbar.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, 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 (gesamte GKV-Zielpopulation).	Zusatznutzen nicht belegbar.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Bedeutung des Blutdrucks

Typ-2-Diabetes-mellitus ist häufig mit hohem Blutdruck (arterieller Hypertonie) assoziiert (Chen et al., 2011; Basile, 2013; Wilke et al., 2013). Bei 60-80% der Typ-2-Diabetes-mellitus Patienten in Deutschland treten beide Erkrankungen gemeinsam auf (Standl et al., 2000; Wittchen et al., 2007; Bramlage et al., 2010). Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender prognostischer Faktor für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse und erhöhtem Blutdruck (Mancia, 2007). Eine direkte Korrelation existiert ebenfalls zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten mikrovaskulärer Folgeerkrankungen wie der diabetischen Nephropathie und der Retinopathie (Klein et al., 1989; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a; Adler et al., 2000). Eine begleitende Behandlung der Hypertonie wird in den deutschen Leitlinien zur Therapie von Typ-2-Diabetes-mellitus daher explizit empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al.,

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

2013). Die NVL empfiehlt eine Blutdrucksenkung mit den Zielwerten von <140 mmHg für den systolischen und 80 mmHg für den diastolischen Blutdruck (BÄK et al., 2013). 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 Turnbull und Law konnte gezeigt werden, dass es unabhängig von Alter, der betrachteten Intervention, kardiovaskulärer Erkrankung oder Blutdruck bei Studienbeginn einen grundsätzlichen Vorteil bei einer blutdrucksenkenden Therapie für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gibt (Turnbull, 2008; Law, 2009). Die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)-Studie konnte ebenfalls bei Typ-2-Diabetes-mellitus Patienten zeigen, dass ein therapeutischer Nutzen einer blutdrucksenkenden Therapie in dieser Patientenpopulation besteht (Orchard, 1998). Die moderate Senkung des Blutdrucks durch Canagliflozin könnte daher ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden bei Typ-2-Diabetikern sein.

Im Folgenden soll kurz auf den Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Canagliflozin eingegangen werden: der Pathomechanismus für die durchgängig beobachtete moderate Blutdruckreduktion unter Canagliflozin ist bisher nur ansatzweise untersucht. Als primäre Ursachen werden die erhöhte Glucoseausscheidung und die damit einhergehende Gewichtsreduktion, eine erhöhte renale Ausscheidung von Natriumionen sowie eine leichte osmotische Diurese diskutiert (Basile, 2013; Chen und Leung, 2013). Hierbei ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Canagliflozin, im Gegensatz zu einer Therapie mit Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-Agonisten (Büttner und Bollheimer, 2012), keine klinisch relevante Veränderung der Herzfrequenz beobachtet wurde (Cefalu et al., 2013b; Weir et al., 2013). Der blutdrucksenkende Effekt von Canagliflozin wurde in der Monotherapie (Stenlöf et al., 2013), der Kombinationstherapie mit Metformin (Cefalu et al., 2013a; Lavallo-González et al., 2013), sowie in Kombinationstherapie mit Insulin gezeigt (Matthews et al., 2012). Weiterhin konnten diese Effekte in einer gepoolten Analyse nachgewiesen werden (Weir et al., 2013).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in seiner Leitlinienrecherche die Bedeutung der Blutdrucksenkung für die Risikosenkung bei Typ-2-Diabetikern dar (IQWiG, 2011). Die Leitlinien betonen die Bedeutung der regelmäßigen Kontrolle und der langfristigen Senkung des Blutdrucks. Das Institut bejaht die Bedeutung der Blutdruckkontrolle, auch wenn es noch Klärungsbedarf hinsichtlich der Zielwerte sieht.

Die Folge- und Begleiterkrankungen des Typ-2-Diabetes-mellitus werden demnach durch den Bluthochdruck weiter verstärkt und daher bestehen Hinweise darauf, dass eine grundsätzliche Senkung des Blutdrucks auch in dieser Indikation des Typ-2-Diabetes-mellitus das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen senken kann. Für eine Evaluierung der mikro- und makrovaskulären Komplikationen, die meist nach langjähriger Erkrankung auftreten, sind die üblicherweise im Bereich Diabetes durchgeführten Studien über 26 oder 52 Wochen jedoch häufig zu kurz. Die Blutdrucksenkung hingegen kann bereits nach kurzer Therapiedauer evaluiert werden, weshalb die Veränderung des Blutdrucks unter der Therapie mit Canagliflozin, die für viele Patienten einen positiven Nebeneffekt darstellt, im

vorliegenden Dossier als Surrogatparameter für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen herangezogen wurde.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge)..

Nicht zutreffend.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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] AkdÄ. 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen) März 2009* [Online], 2. Verfügbar: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf> [Aufgerufen am 21.01.2014].
- [3] Anthony, K., Reed, L. J., Dunn, J. T., et al. 2006. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? *Diabetes*, 55, 2986-92.
- [4] BÄK, KBV & AWMF. 2013. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung, 1. Auflage, Version 2. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf [Aufgerufen am 21.01.2014].
- [5] Barnett, A. H., Craddock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*, 64, 1121-9.
- [6] Basile, J. N. 2013. The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Journal of Diabetes and its Complications*.
- [7] Bramlage, P., Binz, C., Gitt, A. K., et al. 2010. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovascular diabetology*, 9, 53.

- [8] Bristol-Myers Squibb & AstraZeneca. 2012. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dapagliflozin, Modul 4 A (Stand: 13.12.2012). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-202/2012-12-13_Modul4A_Dapagliflozin.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].
- [9] BSG 3. Senat 1971. Az.: 3 RK 26/70. Urteil vom 23.11.1971.
- [10] BSG 5. Senat 2006. Az.: B 5 RJ 51/04 R. Rente wegen Erwerbsminderung - eingeschränkte Geh- bzw Wegefähigkeit - Zusicherung von Kfz-Hilfe durch den Rentenversicherungsträger. Urteil vom 21.03.2006 unter Bezugnahme auf BSG SozR 3-2200 § 1247 Nr 10 mwN; SozR 3-2600 § 44 Nr 10
- [11] BSG Großer Senat 1996. Az.: GS 2/95. Erwerbsunfähigkeit älterer Versicherter - Bezeichnung von Verweisungstätigkeit - Entscheidung ohne mündliche Verhandlung. *BSGE*, 24-41.
- [12] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2010a. FeV § 11 Eignung, Abs. 2,. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/fev_2010/_11.html [Aufgerufen am 23.01.2014].
- [13] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2010b. FeV § 46 Entziehung, Beschränkung, Auflagen, Abs. 1,. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/fev_2010/_46.html [Aufgerufen am 23.01.2014].
- [14] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2010c. FeV § 11 Eignung, Abs. 1. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/fev_2010/_11.html [Aufgerufen am 23.01.2014].
- [15] Büttner, R. & Bollheimer, L. C. 2012. Übersicht-Neue Entwicklungen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit GLP-1-Agonisten. *Arzneimitteltherapie*, 30, 109.
- [16] Cefalu, W. T., Leiter, L. A., Yoon, K.-H., et al. 2013a. Canagliflozin demonstrates durable glyceimic improvements over 104 weeks versus glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin - Conference Poster. *73rd scientific sessions of the American Diabetes Association (ADA), June 21-25* [Online]. Verfügbar: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=0687e7c8-c97d-442b-92ec-ae505e051854&cKey=999bb8b4-6b08-4d8b-8454-bbfd92b3163a&mKey=%7B89918D6D-3018-4EA9-9D4F-711F98A7AE5D%7D> [Aufgerufen am 06.02.2014].
- [17] Cefalu, W. T., Leiter, L. A., Yoon, K. H., et al. 2013b. 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*.
- [18] Chen, G., McAlister, F. A., Walker, R. L., et al. 2011. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*, 57, 891-7.
- [19] 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*, 392-402.
- [20] 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.
- [21] Devineni, D., Curtin, C. R., Polidori, D., et al. 2013. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical pharmacology*, 53, 601-10.

- [22] Ehlers, P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *klinika*, 40 (6+7), 296-299.
- [23] EMA. 2013. European Public Assessment Report (EPAR) Canagliflozin, EMA/374133/2013, (Stand: 19.09.2013). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf [Aufgerufen am 03.02.2014].
- [24] Fachinformation Glibenclamid 3.5 mg. Stand: Juli. 2010. Heumann Pharma, . Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 21.01.2014].
- [25] Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November. 2013. Janssen-Cilag International NV.
- [26] Fonseca, V. 2003. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *The American journal of medicine*, 115 Suppl 8A, 42S-48S.
- [27] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [28] G-BA. 2008. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10. April Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 21.01.2014].
- [29] 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.
- [30] G-BA. 2013. Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses über die Beurteilung der Arbeitsfähigkeit und die Maßnahmen zu stufenweisen Wiedereingliederung nach § 92 Abs. 1 s. 2 Nr. 7 SGB V. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-726/AU-RL_2013-04-18.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].
- [31] Gräcmann, N. & Albrecht, M. 2009. Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung (Stand: 2. November 2009). *Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen: Mensch und Sicherheit, Heft M115* [Online]. Verfügbar: http://www.bast.de/cln_033/nn_42254/SharedDocs/Publikationen/Begutachtungsleitlinien.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/Begutachtungsleitlinien.pdf [Aufgerufen am 21.01.2014].
- [32] Heller, S. 2004. Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 65 Suppl 1, S23-7.
- [33] Hemmingsen, B., Schroll, J. B., Lund, S. S., et al. 2013. Sulphonylurea as sole therapy for patients with type 2 diabetes mellitus.
- [34] Hu, Y., Block, G., Sternfeld, B., et al. 2009. Dietary glycemic load, glycemic index, and associated factors in a multiethnic cohort of midlife women. *J Am Coll Nutr.*, 28, 636-47.
- [35] 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, 1364-79.
- [36] IQWiG. 2009. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05C, V. 1.0 (Stand 06.04.2009). Version 1.0. Verfügbar: <https://www.iqwig.de/download/A05->

- 05C Kurzfassung Abschlussbericht Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].
- [37] IQWiG. 2011. IQWiG-Bericht Nr. 99: Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag V09-04, V. 1.0. (Stand 07.11.2011). Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].
- [38] Janssen Research & Development. 2012. Clinical Study Report DIA3009. A randomized, double-blind, 3-arm parallel-group, 2-year (104-week), multicenter study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of JNJ-28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg compared with glimepiride in the treatment of subjects with type 2 diabetes mellitus not optimally controlled on metformin monotherapy - The CANTATA-SU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis Sulfonylurea). 52-Week core double-blind period.
- [39] Janssen Research & Development 2013a. Clinical Overview - Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. Stand: 18.02.2013.
- [40] Janssen Research & Development. 2013b. Clinical Study Report DIA3005: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin as Monotherapy in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Diet and Exercise. The CANTATA-M Trial. Stand: 28.01.2013.
- [41] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*, 355, 2427-43.
- [42] Kersten, S. 2001. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO reports*, 2, 282-6.
- [43] Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., et al. 1989. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Archives of internal medicine*, 149, 2427-32.
- [44] Lamos, E. M., Younk, L. M. & Davis, S. N. 2013. Canagliflozin , an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 9, 763-75.
- [45] Lavalley-González, F., Januszewicz, A., Davidson, J., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*, 56, 2582-2592.
- [46] Law, M. R. 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*.
- [47] Likhari, T. & Gama, R. 2009. Glycaemia-independent ethnic differences in HbA(1c) in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabet Med.*, 26, 1068-9.
- [48] Ma, R. C. W. & Chan, J. C. N. 2013. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281, 64-91.

- [49] Maedler, K., Carr, R. D., Bosco, D., et al. 2005. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90, 501-6.
- [50] Mancia, G. 2007. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *The American journal of cardiology*, 100, 3J-9J.
- [51] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie*, 4, 32-64.
- [52] Matthews, D., Fulcher, G., Perkovic, V., et al. 2012. Efficacy and Safety of Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium Glucose Co-Transporter 2, Added On to Insulin Therapy With or Without Oral Agents in Type 2 Diabetes. *Diabetologia*, 55 [Suppl1], S314.
- [53] McFarlane, S. I. 2009. Insulin therapy and type 2 diabetes: management of weight gain. *Journal of clinical hypertension*, 11, 601-7.
- [54] Mostafa, S. A., Davies, M. J., Webb, D. R., et al. 2012. Independent effect of ethnicity on glycemia in South Asians and white Europeans. *Diabetes care*, 35, 1746-8.
- [55] 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.
- [56] Pi-Sunyer, F. X. 2009. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgraduate medicine*, 121, 94-107.
- [57] Polidori, D., Vercryse, F. & Ferrannini, E. 2012a. 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.
- [58] Polidori, D., Zhao, Y., Alba, M., et al. 2012b. Treatment with canagliflozin (CANA), a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, for 26 weeks improves indices of beta-cell function (BCF). Abstract No. 1032-P. *Diabetes*, 61 (Suppl 1).
- [59] 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.
- [60] Rothenberg, P. L., Ghosh, D. D. A., Polidori, D., 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
- [61] Sha, S., Devineni, D., Ghosh, A., et al. 2011. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes, obesity & metabolism*, 13, 669-72.
- [62] Standl, E., Fuchs, C. H., Parandeh-Shab, F., et al. 2000. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus. Verfügbar: <http://buster.zibmt.uni-ulm.de/ftp/leitlin/DDGHyper.pdf> [Aufgerufen am 23.01.2014].
- [63] Stenlöf, K., Cefalu, W. T., Kim, K. A., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, obesity & metabolism*, 15, 372-82.
- [64] 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*.

- [65] UK Prospective Diabetes Study Group 1998a. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 317, 703-13.
- [66] UK Prospective Diabetes Study Group 1998b. 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.
- [67] Viberti, G., Kahn, S. E., Greene, D. A., et al. 2002. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes care*, 25, 1737-43.
- [68] Weir, M., Januszewicz, A., Gilbert, R., et al. 2013. Blood Pressure Lowering With Canagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ADA 2013 Poster.
- [69] 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 : the journal of the American Medical Association*, 288, 1882-8.
- [70] Wiesner, T. 2010. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie.
- [71] Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., et al. 2013. [Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]. *Dtsch Med Wochenschr*, 138, 69-75.
- [72] Wittchen, H.-U., Pieper, L., Eichler, T., et al. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab.ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab.ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab.ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Suchstrategien zur bibliografischen Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel**

Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27 dargestellt. Die gefundenen Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 vordefinierten Kriterien selektiert. Die aus dieser systematischen Literaturrecherche erhaltenen Studien bilden zusammen mit den in Studienregistern identifizierten und von Janssen-Cilag durchgeführten Studien die Datengrundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Canagliflozin im Abschnitt 4.4.2. Die Suche wurde für den Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-25: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2013

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	10.01.2014
Zeitsegment	Bis Ende Dezember 2013
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	diabetes mellitus.mp. or exp Diabetes Mellitus/	16978
2	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	1462
3	Diabetes mellitus type 2.mp. or Diabetes Mellitus, Type 2/	7415
4	T2D*.mp.	589
5	NIDDM.mp.	942
6	diabetes*.mp.	19581
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	20662
8	canagliflozin.mp.	7
9	Invokana	0
10	8 or 9	7
11	7 and 10	7

Tabelle 4-26: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 January 09

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	10.01.2014
Zeitsegment	1947 bis 2014, 09. Januar
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	diabetes mellitus.mp. or exp Diabetes Mellitus/	642736
2	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	138493
3	Diabetes mellitus type 2.mp. or Diabetes Mellitus, Type 2/	137445

#	Suchbegriffe	Ergebnis
4	T2D*.mp.	15357
5	NIDDM.mp.	8137
6	diabetes*.mp.	670970
7	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	137040
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	708377
9	canagliflozin.mp. or exp canagliflozin/	221
10	invokana.mp.	16
11	JNJ-28431754.mp.	27
12	JNJ28431754.mp.	0
13	JNJ 28431754.mp.	27
14	TA-7284.mp.	28
15	TA7284.mp.	0
16	TA 7284.mp.	28
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	236
18	8 and 17	226

Tabelle 4-27: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1946 to January Week 2 2014

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22.01.2014
Zeitsegment	1946 bis 2014, Januar, Woche 2
Suchfilter	Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	diabetes mellitus.mp. or exp Diabetes Mellitus/	328713
2	non insulin dependent diabetes mellitus.mp.	6535
3	Diabetes mellitus type 2.mp. or Diabetes Mellitus, Type 2/	80370
4	T2D*.mp.	6435
5	NIDDM.mp.	6649
6	diabetes*.mp.	369457

#	Suchbegriffe	Ergebnis
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	395487
8	canagliflozin.mp.	36
9	Invokana	2
10	8 or 9	36
11	7 and 10	34

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach registrierten Studien mit Canagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 erfolgte anhand spezifischer Stichwörter.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	10.01.2014
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Canagliflozin OR JNJ-28431754 OR TA-7284 [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	21

Die Datenbankabfrage über *ClinicalTrials.gov* ergab 21 Treffer.

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	13.01.2014
Suchstrategie	Diabetes [Condition] AND Canagliflozin OR JNJ-28431754 OR TA-7284 [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	31

Die Datenbankabfrage über die International Clinical Trials Registry Platform der WHO ergab 31 Treffer.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.01.2014
Suchstrategie	Diabetes AND (Canagliflozin OR JNJ-28431754 OR TA-7284) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	12

Die Datenbankabfrage über das EU Clinical Trials Register ergab 12 Treffer.

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	10.01.2014
Suchstrategie	Diabetes [Medical condition] AND ?canagliflozin? [Active substance] AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
Treffer	6

Studienregister PharmNet.Bund
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 10.01.2014
Suchstrategie Diabetes [Medical condition]
AND ?JNJ-28431754? [Active substance]
AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
Treffer 0

Studienregister PharmNet.Bund
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 10.01.2014
Suchstrategie Diabetes [Medical condition]
AND ?TA-7284? [Active substance]
AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
Treffer 0

Die Datenbankabfrage über PharmNet.Bund ergab 6 Treffer.

Die Suchen in den vier berücksichtigten Studienregistern wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-28: Im Volltext ausgeschlossenen nicht relevante Publikationen für das zu bewertende Arzneimittel

	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Grund
1	Stenlöf, K., Cefalu, W.T., Kim, K.A., Alba, M., Usiskin, K., Tong, C., Canovatchel, W., Meininger, G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes Metab. 2013; 15(4):372-382.	Falsche Patientenpopulation: keine Metformin Unverträglichkeit

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-29 (Anhang): Ausgeschlossene nicht relevante Registereinträge für das zu bewertende Arzneimittel

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00968812	CANagliflozin Treatment And Trial Analysis-Sulfonylurea (CANTATA-SU) SGLT2 Add-on to Metformin Versus Glimperide. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968812	Falsche Intervention
2	NCT01106625	The CANTATA-MSU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Metformin and Sulphonylurea). clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106625	Falsche Intervention
3	NCT01106651	A Safety and Efficacy Study of Canagliflozin in Older Patients (55 to 80 Years of Age) With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106651	Falsche Patientenpopulation
4	NCT01032629	CANVAS - CANagliflozin cardioVascular Assessment Study. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01032629	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar
5	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642278	Studiendauer 12 Wochen
6	NCT00650806	A Study of the Safety and Effectiveness of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Promoting Weight Loss in Overweight and Obese Patients Who do Not Have Diabetes. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00650806	Falsche Patientenpopulation

7	NCT00707954	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TA-7284 in Type 2 Diabetic Patients. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707954	Studiendauer 15 Tage
8	NCT01022112	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study for TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022112	Studiendauer 12 Wochen
9	NCT01064414	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Moderate Renal Impairment. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064414	Falsche Patientenpopulation
10	NCT01081834	The CANTATA-M (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Monotherapy) Trial. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081834	Falsche Patientenpopulation
11	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106677	Falsche Intervention
12	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone). clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106690	Falsche Intervention
13	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial). clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137812	Falsche Intervention
14	NCT01340664	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340664	Studiendauer 18 Wochen; falsche Dosierung

15	NCT01381900	A Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone or in Combination With a Sulphonylurea. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381900	Studiendauer 18 Wochen
16	NCT01387737	Long-Term Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387737	Falsche Vergleichstherapie
17	NCT01413204	Efficacy and Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413204	Falsche Patientenpopulation
18	NCT01809327	A Study to Evaluate the Effectiveness, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01809327	keine Ergebnisse verfügbar
19	NCT01939496	Evaluation of Blood Pressure Reduction, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Patients With Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Doses of Anti-hyperglycemic and Anti-hypertensive Agents. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939496	Studiendauer 13 Wochen
20	NCT01989754	A Study of the Effects of Canagliflozin (JNJ-28431754) on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989754	keine Ergebnisse verfügbar
21	NCT02025907	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025907	keine Ergebnisse verfügbar
EU-CTR			
22	2009-015883-32	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin as Monotherapy in the Treatment of Subjects Wit... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015883-32	Falsche Patientenpopulation

23	2009-009320-36	A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared Wit.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36	Falsche Intervention
24	2007-006693-28	A Randomised, double blind, Placebo controlled, double dummy, parallel group, multicentre, dose ranging study in subjects with T2DM to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of orally admi.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006693-28	Studiendauer 12 Wochen
25	2009-012140-16	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ 28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012140-16	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar
26	2009-018070-64	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26 Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 (Canagli.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018070-64	Falsche Intervention
27	2010-020053-14	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Versus Sitagliptin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diab.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020053-14	Falsche Intervention
28	2010-024256-28	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type 2.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024256-28	Studiendauer 18 Wochen, falsche Dosierung
29	2011-000400-17	A Randomized, Double-Blind, 5-Arm, Parallel-Group, 26-Week, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin as Initial Combinatio.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000400-17	Keine Ergebnisse verfügbar

30	2009-017136-40	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26-Week, Multicenter Study With a 26-Week Extension, to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Canagliflozin in the.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017136-40	Falsche Patientenpopulation
31	2010-018411-15	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Compared With Placebo in the Treatment of Older.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018411-15	Falsche Patientenpopulation
32	2009-016525-34	A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 4-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 (Canagliflozin) Compared with.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34	Falsche Intervention
33	2009-016366-88	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016366-88	Falsche Intervention
WHO ICTRP			
34	EUCTR2009-009320-36-NO	A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared With Glimepiride in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Optimally Controlled on Metformin Monotherapy The CANTATA-SU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Sulfonylurea) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-009320-36-NO	Falsche Intervention

35	EUCTR2009-016525-34-LV	A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active-Controlled, 4-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-28431754 (Canagliflozin) Compared with Sitagliptin and Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy. - The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016525-34-LV	Falsche Intervention
36	NCT01106625	The CANTATA-MSU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Metformin and Sulphonylurea) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106625	Falsche Intervention
37	NCT01106651	A Safety and Efficacy Study of Canagliflozin in Older Patients (55 to 80 Years of Age) With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106651	Falsche Patientenpopulation
38	EUCTR2007-006693-28-GB	A Randomised, double blind, Placebo controlled, double dummy, parallel group, multicentre, dose ranging study in subjects with T2DM to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of orally administered SGLT2 inhibitor JNJ-28431754 with Sitagliptin as a reference arm . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-006693-28-GB	Studiendauer 12 Wochen
39	EUCTR2009-012140-16-GB	An Efficacy, Safety and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Potential Cardiovascular Risk Factors . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012140-16-GB	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar
40	EUCTR2009-015883-32-LT	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin as Monotherapy in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Diet and Exercise . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015883-32-LT	Falsche Patientenpopulation
41	NCT01413204	Efficacy and Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01413204	Falsche Patientenpopulation

42	NCT00642278	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin (JNJ-28431754) in Patients With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00642278	Studiendauer 12 Wochen
43	NCT00707954	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TA-7284 in Type 2 Diabetic Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00707954	Studiendauer 15 Tage
44	NCT01022112	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study for TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01022112	Studiendauer 12 Wochen
45	NCT01064414	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Moderate Renal Impairment . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01064414	Falsche Patientenpopulation
46	NCT01106677	The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106677	Falsche Intervention
47	NCT01106690	The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Metformin and Pioglitazone) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106690	Falsche Intervention
48	NCT01128985	A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study to Determine Blood Levels of JNJ-28431754 (Canagliflozin) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01128985	Studiendauer 7 Tage
49	NCT01137812	The CANTATA-D2 Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Second Comparator Trial) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01137812	Falsche Intervention
50	NCT01273558	A Study of Two Methods for Determining the Renal Threshold for Glucose in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01273558	Studiendauer 8 Tage, kein RCT

51	NCT01340664	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01340664	Studiendauer 18 Wochen; falsche Dosierung
52	NCT01381887	A Study to Evaluate the Effect of JNJ-28431754 (Canagliflozin) on Post-Meal Glucose in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01381887	Studiendauer 16 Wochen
53	NCT01381900	A Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone or in Combination With a Sulphonylurea . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01381900	Studiendauer 18 Wochen
54	NCT01483781	A Study of the Effects of Canagliflozin on Plasma Volume in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01483781	Studiendauer 12 Wochen
55	NCT01512849	A Study to Evaluate the PK/PD and Safety of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Moderate Renal Impairment . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01512849	Studiendauer 2 Wochen
56	NCT01809327	A Study to Evaluate the Effectiveness, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01809327	keine Ergebnisse verfügbar
57	NCT01939496	Evaluation of Blood Pressure Reduction, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Patients With Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus on Stable Doses of Anti-hyperglycemic and Anti-hypertensive Agents . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01939496	Studiendauer 13 Wochen
58	NCT01989754	A Study of the Effects of Canagliflozin (JNJ-28431754) on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01989754	keine Ergebnisse verfügbar

59	NCT02009488	Treatment Differences Between Canagliflozin and Placebo in Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02009488	keine Ergebnisse verfügbar
60	NCT02025907	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Addition of Canagliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02025907	keine Ergebnisse verfügbar
61	EUCTR2009-018070-64-FI	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26 Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 (Canagliflozin) Compared with Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Pioglitazone Therapy - The CANTATA-MP Trial . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-018070-64-FI	Falsche Intervention
62	EUCTR2010-018411-15-FR	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Compared With Placebo in the Treatment of Older Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Glucose Lowering Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-018411-15-FR	Falsche Patientenpopulation
63	EUCTR2009-016366-88-BE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sulphonylurea Therapy - CANTATA-MSU Trial . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016366-88-BE	Falsche Intervention
64	NCT01387737	Long-Term Safety Study of TA-7284 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01387737	Falsche Vergleichstherapie
PharmNet.Bund - Clinical Trials (CT)			

65	2009-017136-40 - 4036074	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26-Week, Multicenter Study With a 26-Week Extension, to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Moderate Renal Impairment - 2009-017136-40 - 4036074 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Patientenpopulation
66	2009-009320-36 - 4035390	A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared With Glimепiride in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Optimally Controlled on Metformin Monotherapy - 2009-009320-36 - 4035390 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Intervention
67	2009-012140-16 - 4035753	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ 28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - 2009-012140-16 - 4035753 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Ergebnisse nur nach 18 Wochen verfügbar
68	2009-016366-88 - 4036143	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, Multicenter Study, to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sulphonylurea Therapy - 2009-016366-88 - 4036143 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Intervention
69	2009-018070-64 - 4036208	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26 Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 (Canagliflozin) Compared with Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Pioglitazone Therapy - 2009-018070-64 - 4036208 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:10.01.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Intervention

70	2010-020053-14 - 4036447	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin Versus Sitagliptin in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sulphonylurea Therapy - 2010-020053-14 - 4036447 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 10.01.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Falsche Intervention
----	--------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-30 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-30 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	-
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: - _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
