Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Canagliflozin (Invokana® 100 / 300 mg Filmtabletten)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 B

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes-mellitus, in Kombinationstherapie mit Metformin

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 19.02.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **14**
Abkürzungsverzeichnis **15**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 56
4.2.1 Fragestellung 56
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 58
4.2.3 Informationsbeschaffung 64
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 64
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 64
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 66
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 67
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 67
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 69
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 69
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 77
4.2.5.3 Meta-Analysen 84
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 85
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 86
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 90
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 92
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 92
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 97
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 100
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 103
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 112
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 113
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT 114
4.3.1.3.2 Morbidität – RCT 120
4.3.1.3.2.1 Hypoglykämien – RCT 120
4.3.1.3.2.2 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) – RCT 136
4.3.1.3.2.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT 146

4.3.1.3.2.4 Gewichtsveränderung – RCT ... 159
4.3.1.3.2.5 Blutdruck – RCT ... 171
4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 179
4.3.1.3.3 Lebensqualität – RCT ... 201
4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT ... 209
4.3.1.3.4.1 Mortalität ... 212
4.3.1.3.4.2 Morbidität ... 212
4.3.1.3.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 399
4.3.1.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 400
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 427
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 427
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 427
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 427
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 428
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 428
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 430
4.3.2.2 Nicht-randomisierte vergleichende Studien ... 431
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht-randomisierte vergleichende Studien ... 431
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht-randomisierten vergleichenden Studien ... 431
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 432
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 432
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 433
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 434
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 434
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 434
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 435
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 435
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 435
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 436
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 436
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 436
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 437
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 471
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 472
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 472
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 472
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 472
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 473
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 475
4.7 Referenzliste ... 476

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 486
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 491
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 495
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 496
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 504
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 530

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombinationstherapie mit Metformin 21

Tabelle 4-2: Titrationsschema in der Studie DIA3009 24

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff 54

Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Sitagliptin 55

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 63

Tabelle 4-6: Titrationsschema in der Studie DIA3009 72

Tabelle 4-7: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) und Hypoglykämien (in Anlehnung an die Methodik im Nutzendossier von Dapagliflozin): 80

Tabelle 4-8: Metformin Dosierung der Patienten (Zielpopulation) bei Einschluss in die Studie DIA3009 89

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1) 110

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2) 110

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung) 114

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität 116

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) 118
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse) 118
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 119
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich) 119
Tabelle 4-26: Gegenüberstellung der 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen mit Canagliflozin für den Endpunkt Mortalität 120
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Hypoglykämien 122
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) 124
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse) 125
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 126
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich) 127
Tabelle 4-33: Gegenüberstellung der 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen mit Canagliflozin für die Endpunkte: symptomatische Hypoglykämien, alle Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien und bestätigte symptomatische Hypoglykämien 136
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) 138
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) 140
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse) 141
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 142
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich) 143
Tabelle 4-40: Gegenüberstellung der 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen mit Canagliflozin für den Endpunkt: Blutzuckersenkung (HbA_{1c}) 144
Tabelle 4-41: Anteil der Patienten, die eine Notfall-Medikation einnahmen (deutsche Zielpopulation-unzensiert / unterstützende Analyse) 145

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien 147

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA_{1c} ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben) (Primäre Analyse) 149

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA_{1c} ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben) (Unterstützende Analyse) 150

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA_{1c} ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben) (Sensitivitätsanalyse) 150

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA1c ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreicht haben) (Primäre Analyse) 152

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA1c ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreicht haben) (Unterstützende Analyse) 154

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA1c ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreicht haben) (Sensitivitätsanalyse) 156

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA_{1c} ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben) (Sitagliptin-Vergleich) 157

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gewichtsveränderung 160

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) 162

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse) 163

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) ... 164

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich) ... 165

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) ... 166

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse) ... 167

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) ... 168

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich) ... 169

Tabelle 4-61: Gegenüberstellung der 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen mit Canagliflozin für den Endpunkt Gewichtsveränderung ... 170

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Blutdruck ... 172

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruck in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 172

Tabelle 4-64: Ergebnisse für diastolischen und systolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) ... 174

Tabelle 4-65: Ergebnisse für diastolischen und systolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse) ... 175

Tabelle 4-66: Ergebnisse für diastolischen und systolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) ... 176

Tabelle 4-67: Ergebnisse für diastolischen und systolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich) ... 177

Tabelle 4-68: Gegenüberstellung der 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen mit Canagliflozin für die Endpunkte systolischer und diastolischer Blutdruck ... 178

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse ... 180

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses ... 181

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 182

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) ... 183

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse) ... 185

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) ... 187

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich) ... 189

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse) ... 191

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse) ... 194

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) ... 196

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich) ... 198

Tabelle 4-80: Gegenüberstellung der 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen mit Canagliflozin für die Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Genitale Infektionen, Harnwegsinfektionen, Osmotische Diurese und Reduziertes intravaskuläres Volumen ... 200

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 und des IWQOL-Lite ... 203

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D, des SF-36v2 und des IWQOL-Lite in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 205

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2, des IWQOL-Lite und des EQ-5D (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Glimepirid-Vergleich) in der Gesamtpopulation ... 207

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 und des IWQOL-Lite (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich) ... 208

Tabelle 4-85: Metformin Dosierung der Patienten (Zielpopulation) bei Einschluss in die Studie DIA3009 ... 211

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich) ... 213

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich) ... 216

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich) ... 218

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich) ... 222

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach der Metformin Dosis (Glimepirid-Vergleich) ... 224

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter und BMI (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich) ... 227

Tabelle 4-92: Ergebnisse für symptomatisch dokumentierte Hypoglykämien, stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich) 231

Tabelle 4-93: Ergebnisse für symptomatisch dokumentierte Hypoglykämien stratifiziert nach Region (Sitagliptin-Vergleich) 232

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich) 234

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich) 237

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich) 239

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich) 242

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach der Metformin Dosis (Glimepirid-Vergleich) 243

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Alter und BMI (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich) 244

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich) 247

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Region (Sitagliptin-Vergleich) 248

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich) 250

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien, stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich) 252

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich) 255

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich) 257

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien, stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich) 259

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich) 262

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach der Metformin Dosis (Glimepirid-Vergleich) 263

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien, stratifiziert nach der Metformin Dosis (Glimepirid-Vergleich) 265

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Alter und BMI Dosis (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich) 268

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien, stratifiziert nach Alter und BMI Dosis (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich)..... 270

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich) 273

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen und dokumentieren Hypoglykämien, stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich)..... 275

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Region (Sitagliptin-Vergleich) 278

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich) 282

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich)..... 285

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich) 287

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich) 288

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach der Metformin Dosis (Glimepirid-Vergleich)..... 290

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter und BMI (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich)..... 292

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%), stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich) 294

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%), stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich) 297

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%), stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich)..... 298

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%), stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich)..... 300

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%), stratifiziert nach der Metformin Dosis (Glimepirid-Vergleich) 301

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%), stratifiziert nach Alter und BMI (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich)..... 303

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg), stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich)..... 306

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg), stratifiziert nach Region (Sitagliptin-Vergleich) 308

Tabelle 4-129: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich) 311

Tabelle 4-130: Ergebnisse systolischen und diastolischen für Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich) 315

Tabelle 4-131: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich)..... 317

Tabelle 4-132: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich)..... 321

Tabelle 4-133: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach der Metformin Dosis (DIA3009) 323

Tabelle 4-134: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter und BMI (Alter<55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich)..... 327

Tabelle 4-135: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg), stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich) 330

Tabelle 4-136: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg), stratifiziert nach Region (Sitagliptin-Vergleich). 332

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (DIA3009) 335

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich) 340

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (DIA3009) 344

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich) 349

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (DIA3009) 353

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich)..... 358

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (DIA3009) 362

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich)..... 367

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach der Metformindosis (Glimepirid-Vergleich) .. 370

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach der Metformindosis (Glimepirid-Vergleich) ... 375

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Alter und BMI (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (DIA3009) ... 380

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Alter und BMI (Alter<55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (DIA3009) ... 386

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich) ... 392

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Region (Sitagliptin-Vergleich) ... 395

Tabelle 4-151: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 428

Tabelle 4-152: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 428

Tabelle 4-153: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 429

Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 429

Tabelle 4-155: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 430

Tabelle 4-156: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht-randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 432

Tabelle 4-157: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 432

Tabelle 4-158: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 433

Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen ... 435

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und HbA_{1c} ... 451

Tabelle 4-161: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff ... 470

Tabelle 4-162: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+DPP-4-Inhibitoren ... 471

Tabelle 4-163: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 472

Tabellen 4-164: Liste der eingeschlossenen Studien ... 476

Tabelle 4-165: Suchstrategie EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2013 ... 488

Tabelle 4-166: Suchstrategie Embase Classic+Embase 1947 to 2014 January 09 ... 488

Tabelle 4-167: Suchstrategie Ovid MEDLINE (R) without Revisions 1946 to January Week 2 2014 ... 489
Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DIA3009 ... 505
Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DIA3006 ... 519
Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DIA3009 ... 531
Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DIA3006 ... 540

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Abbildung 4-3: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes im Verlauf der Studie DIA3009 relativ zum Ausgangswert. 129

Abbildung 4-4: Verlauf der Änderungen des HbA_{1c} Werts in der Studie P803 nach der Randomisierung (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin, Full Analysis Set, LOCF) (IQWiG, 2013a)..... 130

Abbildung 4-5: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (adjustierter Mittelwert) über die Dauer der Studie 1218.20 (Linagliptin + Metformin vs. Glimepirid+Metformin, Full Analysis Set, LOCF) (IQWiG, 2012)Mittelwert adjustiert nach HbA_{1c}-Wert ab Studienbeginn, Behandlung, Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika, Zufallsfehler. 131

Abbildung 4-6: Auftreten symptomatischer Hypoglykämien. A Relative Anzahl der Patienten mit Auftreten einer symptomatischen Hypoglykämie während der Studie DIA3009 über 104 Wochen. B Anzahl der dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien pro an der Studie DIA3009 teilnehmenden Patienten für das erste und das zweite Behandlungsjahr (52 und 104 Wochen). 132

Abbildung 4-7: Auftreten der ersten Hypoglykämie seit Initiierung der Glimepirid Dosis nach Titrationsstufe (DIA3009, Primäre Analyse Patienten mit einer Glimepirid Dosis von >6 mg wurden zensiert)..... 134

Abbildung 4-8: Auftreten der ersten schweren Hypoglykämie seit Initiierung der Therapie (DIA3009, Primäre Analyse-Patienten mit einer Glimepirid Dosis von >6 mg wurden zensiert) 135

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve über die Zeit bis zum Einsatz einer Notfall-Medikation 145

Abbildung 4-10: Geschätzte Wahrscheinlichkeit und 95% KI der MACE-plus (MACE inkl. Endpunkt instabile Angina pectoris) für allen Studien bis auf die CANVAS Studie (FDA, 2013) 468

Abbildung 4-11: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik zur Studie DIA3009 518

Abbildung 4-12: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik zur Studie DIA3006 529

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ANCOVA	Analysis of Covariance
aVT	Alternative Vergleichstherapie
BÄK	Bundesärztekammer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCl	Kreatininclearance
CT	Computertomographie
CTx	Serum Collagen Type 1 Carboxy-Telopeptide
CV	Cardiovascular (kardiovaskulär)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol-5D
FDA	Food and Drug Administration
FPG	Fasting Plasma Glucose (Nüchternplasmaglucose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like-peptide-1
HbA_{1c}	Glykiertes Hämoglobin
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterol
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWQoL lite	Impact of Weight on Quality of Life-Lite

IWRS	Interactive Web Response System
KHK	Koronarer Herzkrankheit
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol
LOCF	Last Observation Carried Forward
mITT	Modifizierter Intent-to-Treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
MMRM	Repeated-Measures-Modellen
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports
PP	Per Protocol
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PSUR	Periodic Safety Update Reports
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SF-36	Short Form Health Survey-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-glucose Co-transporter, SGLT) 2
SMBG	Self-Monitored Blood Glucose
T2DM	Typ-2-Diabetes-Mellitus
UE	Unerwünschte Ereignisse
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organization
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.

Das Anwendungsgebiet B befasst sich mit dem Nutzen und Zusatznutzen den Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Sulfonylharnstoff und der alternativen Vergleichstherapie (aVT) Sitagliptin jeweils in Kombination mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, hat. Die Fragestellungen lauten:

Primäre Fragestellung:

Ist für Canagliflozin in Kombinationstherapie mit Metformin in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin Monotherapie zusammen mit Diät und Bewegung, basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) kombiniert mit Metformin ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen im Sinne des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nachweisbar?

Sekundäre / ergänzende Fragestellung:

Ist für Canagliflozin in Kombinationstherapie mit Metformin in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, basierend auf Daten aus RCT, gegenüber der alternativen Vergleichstherapie Sitagliptin, jeweils in Kombination mit Metformin, ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V nachweisbar?

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen in der beschriebenen Indikation sind folgende patientenrelevanten 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 (gemessen anhand des glykiertem Hämoglobins [HbA_{1c}])
  - Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (gemessen anhand des HbA_{1c}) und den Hypoglykämien, Ausbleiben von Hypoglykämien bei Patienten mit einem Ausgangswert des HbA_{1c} von ≥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-36v2)
  - 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 zwei relevante Studien im Anwendungsgebiet B, Kombinationstherapie mit Metformin, identifizieren.

Bei der Studie DIA3009 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den drei Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Glimepirid, jeweils in Kombination mit Metformin. Es wurden erwachsene Frauen und Männer (18 - 80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes-mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker unter Behandlung mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert war. Die Studie

hatte eine zweiwöchige einfachblinde Run-in Phase mit Placebo, an die sich eine doppelblinde Behandlungsphase und eine doppelblinde Verlängerungsphase anschlossen. Die Dauer der Behandlungsphase und der Verlängerungsphase betrugen je 52 Wochen (Gesamtdauer 104 Wochen). Die Untersuchungen wurden primär in Nordamerika und Europa durchgeführt (4 Zentren in Deutschland).

Bei der Studie DIA3006 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde aktiv und placebokontrollierte, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den vier Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg, Sitagliptin 100 mg und Placebo, jeweils in Kombination mit Metformin. Im Rahmen dieses Dossiers werden nur die Canagliflozin-Arme und der Sitagliptin-Arm betrachtet. Es wurden erwachsene Frauen und Männer (18-80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes-mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker unter Behandlung mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert war. Die Studie hatte eine zweiwöchige einfachblinde Run-in Phase mit Placebo, an die sich eine doppelblinde aktiv und placebokontrollierte Behandlungsphase und eine doppelblinde aktiv kontrollierte Verlängerungsphase anschlossen. Die Dauer der Behandlungsphase und der Verlängerungsphase betrugen je 26 Wochen (Gesamtdauer 52 Wochen). Die Untersuchungen wurden primär in Nordamerika und Europa durchgeführt (kein Zentrum in Deutschland).

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 von Canagliflozin in Kombinationstherapie mit Metformin

	Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Patientenpopulation	Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen der Blutzucker mit einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Patienten mit anderen Diabetes Typen und behandlungsnaive Patienten.
Intervention	Behandlung mit Canagliflozin (100 mg oder 300 mg einmal täglich)+Metformin	
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. Metformin+Sitagliptin	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

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

Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen.

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage werden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intent-to-treat- (ITT) Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Einzelstudie wird tabellarisch zusammengefasst. Gemäß den o. g. Vorgaben wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung beeinflusste vielmehr die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Mit Ausnahmen des HbA_{1c}-Wertes sowie der Änderung im systolischen und diastolischen Blutdrucks (letzteres ist ein Surrogatparameter für kardiovaskuläres Risiko) wurde jeder der in der Nutzen- bzw. Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte als patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Analysemethoden DIA3009

Die Studienpopulation der Studie DIA3009 umfasst in ihrer Gesamtheit eine größere Patientenpopulation, als die **Zielpopulation**, die durch die Zulassung abgedeckt ist. Die Patienten der Studie DIA3009 im Glimepirid-Arm konnten Dosierungen erhalten, die in Deutschland nicht zugelassen sind. Um den Zulassungsangaben und somit den Voraussetzungen für die Nutzenbewertung in Deutschland gerecht zu werden, wurde die Zielpopulation entsprechend aus der Studienpopulation extrahiert und wird für alle weiteren Analysen verwendet. Es wurden folgende Methoden zur Verwendung der Patientendaten in der Zielpopulation angewandt:

1. Identifizierung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Studie DIA3009 anhand klinischer und therapeutischer Kriterien zu Baseline gemäß der Zulassungen für Canagliflozin und Metformin in Deutschland

2. Zensierung der in Deutschland nicht zugelassenen 8 mg Glimepirid Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Zielpopulation nach drei unterschiedlichen Kriterien (primäre, unterstützende und Sensitivitäts – Analyse)

3. Adressierung potentiell unterschiedlicher Therapiestrategien und des Glimepirid-Titrationsschemas in der Studie DIA3009

4. Dosiswechsel in der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin

Zu 1. Identifizierung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Studie DIA3009 anhand klinischer und therapeutischer Kriterien zu Baseline gemäß der Zulassungen für Canagliflozin und Metformin in Deutschland

Gemäß der Zulassung von Canagliflozin und der Zulassung von Metformin in Deutschland umfasst die Zielpopulation, Patienten, die

- keine Schleifendiuretika erhielten,

- zur Baseline-Visite eine geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥60 ml/min/1,73 m² oder einer Kreatininclearance (CrCl) ≥60 ml/min hatten,

- bis zur Baseline-Visite eine maximale Metformin Dosis von 3000 mg sowie kein Metformin XR erhielten.

Die durch die Anwendung oben beschriebener Kriterien identifizierten Patienten wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Damit reduziert sich die Patientenzahl in der Studie DIA3009 für den Studienarm Metformin+Canagliflozin 100 mg um 196 Patienten, für den Arm Metformin+Canagliflozin 300 mg um 198 Patienten und für den Studienarm Metformin+Glimepirid um 193 Patienten (siehe Tabelle 4-15). Der verbliebene Anteil stellt die Zielpopulation für die Nutzenbewertung dar.

Zu 2. Zensierung der Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid innerhalb der Zielpopulation nach drei unterschiedlichen Kriterien (Primäre, Unterstützende und Sensitivitäts – Analyse)

In Deutschland ist Glimepirid bis zu einer maximalen Dosis von 6 mg/Tag zugelassen. Laut Studienprotokoll war allerdings abhängig vom regionalen Zulassungsstatus eine Dosis von bis zu 8 mg/Tag erlaubt. In der Studie DIA3009 wurde die Glimepirid Dosis gemäß protokollspezifizierten glykämischen Bedingungen titriert (Auftitration wenn ≥50% der nüchtern selbst gemessenen Blutzuckers (Self-Monitored Blood Glucose [SMBG]) Messungen [min. 3 Messungen empfohlen] >110 mg/dl [6 mmol/l] in den 2 Wochen vor einer Visite gemessen wurden und in diesem Zeitraum keine Hypoglykämien aufgetreten sind, die nach Meinung des Prüfarztes eine Auftitration ausschlossen). Um die Verblindung bezüglich der Titration zu gewährleisten, wurde die Studienmedikation gruppenübergreifend in Stufen (=Levels) verabreicht. Dabei wurden im Glimepirid-Arm 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg und 8 mg Glimepirid pro Tag entsprechend dem Level 1 bis 5 verabreicht (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Titrationsschema in der Studie DIA3009

Level	**Dosierung von Canagliflozin 100 mg**	**Dosierung von Canagliflozin 300 mg**	**Dosierung von Glimepirid**
1	100 mg Canagliflozin	300 mg Canagliflozin	1 mg Glimepirid
2	100 mg Canagliflozin	300 mg Canagliflozin	2 mg Glimepirid
3	100 mg Canagliflozin	300 mg Canagliflozin	4 mg Glimepirid
4	100 mg Canagliflozin	300 mg Canagliflozin	6 mg Glimepirid
5	100 mg Canagliflozin	300 mg Canagliflozin	8 mg Glimepirid

Alle Patienten starteten zu Baseline in Level 1, eine Titration konnte laut Studienprotokoll stets nur in das nächst höhere oder niedrigere Level erfolgen. Ein Patient konnte nur dann in Level 5 heraufgesetzt werden, wenn in dem Land des untersuchenden Zentrums eine maximale Glimepirid Dosis von 8 mg/Tag zugelassen war. Ansonsten wurde dem Patient Pioglitazon als Notfallmedikation verabreicht. Eine Notfallmedikation wurde somit nur

verabreicht, wenn sich der Patient zu gegebenem Zeitpunkt in Level 5 (bzw. Level 4, falls in dem Land des untersuchenden Zentrums lediglich eine maximale Glimepirid Dosis von 6 mg/Tag zugelassen war) befand.

Primäre Analyse:

Die Daten von Patienten des Glimepirid-Arms wurden im Rahmen der primären Analyse dieser Nutzenbewertung zensiert, sobald die Patienten erstmals in Level 5 (8 mg Glimepirid/Tag) wechselten. Für stetige Endpunkte bedeutet dies, dass der letzte Wert vor Eintritt in Level 5 verwendet wird. Für Endpunkte, die die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses betrachten, wird die Beobachtung mit dem Übertritt in Level 5 beendet. Wurden Cox-Regression berechnet, führte der Übertritt in Level 5 zur Zensierung.

Unterstützende Analyse:

Im Rahmen einer unterstützenden Analyse werden die Resultate unzensiert dargestellt. Somit werden die Ergebnisse berichtet, ungeachtet der Tatsache ob sich ein Patient, gleich welchen Studienarmes, während der Behandlungsdauer einmal in Level 5 befand.

Sensitivitätsanalyse:

Zusätzlich werden als Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse ausgewertet, in denen Patienten *aller* Studienarme (Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Glimepirid) zu Eintritt in Level 5 zensiert wurden. Die Zensierung im Rahmen der Sensitivitätsanalyse erfolgte wie für die primäre Analyse beschrieben.

Die Darstellung der Ergebnisse auf Basis der oben beschriebenen drei Analysemethoden dient dazu, die mögliche Verzerrung aufgrund der zulassungsbedingten Unterschiede in der Anwendung von Glimepirid aufzuheben und die Robustheit der verwendeten Daten darzustellen.

Zu 3. Adressierung potentiell unterschiedlicher Therapiestrategien und des Glimepirid-Titrationsschemas in der Studie DIA3009

Basierend auf vorangegangen Zusatznutzenbewertungen von Medikamenten im Bereich Typ-2-Diabetes-mellitus werden in diesem Modul auch folgende Fragestellungen diskutiert: Liegen für Canagliflozin und Glimepirid möglicherweise unterschiedliche Therapiestrategien vor, so dass die gezeigten Effekte nicht mehr eindeutig auf Unterschiede zwischen den Medikamenten zurückzuführen sind? Das verwendete Titrationsschema von Glimepirid sieht teilweise 2 mg-Schritte in der Titration vor; haben diese 2 mg-Schritte einen stärkeren Einfluss insbesondere auf Hypoglykämien als die 1 mg-Schritte und verzerren damit potentiell das Ergebnis? Beide Fragen können verneint werden, aus folgenden Gründen:

Potentiell unterschiedliche Therapiestrategien

Im Rahmen der Studie DIA3009 wurde die Glimepirid Dosis im Behandlungsverlauf in Abhängigkeit der gemessenen Blutzuckerwerte angepasst (Auftitration wenn ≥50% der

nüchtern SMBG Messungen [min. 3 Messungen empfohlen] >110 mg/dl [6 mmol/l] in den 2 Wochen vor einer Visite gemessen wurden und in diesem Zeitraum keine Hypoglykämien aufgetreten sind, die nach Meinung des Prüfarztes eine Auftitration ausgeschlossen hätten), wohingegen die Canagliflozin Dosis konstant gehalten wurde. Ein analoges Studiendesign wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in den vorangegangenen Dossierbewertungen zu Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin kritisiert. Das Institut führte aus, dass aufgrund der Studienanlage nicht nur ein Vergleich der zu bewertenden Arzneimittel gegen Glimepirid sondern auch ein Vergleich von zwei unterschiedlichen Therapiestrategien durchgeführt wurde. Das IQWiG wies darauf hin, dass der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung korrespondiere, dass also der Großteil der Hypoglykämien während der anfänglichen Titrationsphase von Glimepirid zu beobachten sei. Der zeitliche Verlauf des Glimepirid-Effektes auf den Blutzucker weist typischerweise eine anfängliche starke HbA_{1c} Senkung gefolgt von einem graduellen Wirkungsverlust mit entsprechendem langsamen Wiederanstieg des Blutzuckerwertes auf (der sogenannte J-Kurven Effekt). Dieser Verlauf wurde z.B. auch in den Studien zu Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin beobachtet. Weiterhin zeigten diese Studien eine anfänglich stärkere Wirksamkeit von Glimepirid im Vergleich zu dem jeweils betrachteten Arzneimittel. Im Fall von Sitagliptin näherten sich die gemessenen HbA_{1c}-Werte jedoch nach der anfänglichen stärkeren Senkung unter Glimepirid nach Woche 24 aneinander an und waren bei Woche 30 nahezu identisch. In der Dossierbewertung zu Sitagliptin führt das IQWiG dementsprechend aus, dass trotz einer initial stärkeren Blutzuckersenkung unter Glimepirid ein weitgehend einheitliches Bild der HbA_{1c} Verläufe zu beobachten sei und dass es weiterhin keine Hinweise gebe, dass sich die potentiell unterschiedlichen Therapiestrategien erheblich auf die Ergebnisse ausgewirkt haben. Dies lässt sich auch für Canagliflozin nachweisen.

Die Studie DIA3009 zeigte eine stärkere anfängliche Blutzuckersenkung von Glimepirid im Vergleich zu Canagliflozin in den 100 mg und 300 mg/Tag Dosierungen, mit einem maximalen Unterschied nach einer Behandlungszeit von 18 Wochen (Abbildung 4-3). Wie im Falle von Sitagliptin zeigt sich auch für Canagliflozin eine gleichmäßige HbA_{1c} Senkung, so dass sich keine Hinweise auf einen erheblichen Einfluss der unterschiedlichen Therapiestrategien ergeben (Abbildung 4-4). Weiterhin wurde die Anzahl der während der Studie DIA3009 beobachteten dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien pro teilnehmenden Patienten für Canagliflozin in 100 mg und 300 mg/Tag Dosierungen sowie für Glimepirid ausgewertet (Abbildung 4-6). Die Analyse zeigte, dass über die zweijährige Gesamtbehandlungsdauer der Studie die Hypoglykämierate unter Glimepirid wesentlich höher war als unter Canagliflozin (~8,1 mal höher im Vergleich zu 100 mg Canagliflozin und ~27,6 mal höher im Vergleich zu 300 mg Canagliflozin). Die höhere Hypoglykämierate unter Glimepirid im Kurz- wie Langezeitverlauf ist somit nicht auf den J-Kurven Effekt zurück zu führen, sondern beruht auf dem <u>kontinuierlich</u> bestehenden hohen Hypoglykämie-Potential von Glimepirid. Zudem ist die Hypoglykämierate bei hohen Glimepirid Dosierungen nicht höher als bei niedrigen Dosierungen (siehe Abbildung 4-6). Auch aus dieser Analyse ergeben sich keine Hinweise auf einen Einfluss potentiell unterschiedlicher Therapiestrategien.

Weiterhin traten schwere Hypoglykämien unter Glimepirid deutlich häufiger auf als in den Canagliflozin Therapiearmen. In den Canagliflozin Therapiearmen traten schwere Hypoglykämien lediglich in den ersten 5 Monaten auf. Bei Glimepirid treten schwere Hypoglykämien hingegen während des gesamten Therapieverlaufes bis Woche 104 auf (Abbildung 4-8). Dies bestätigt ebenfalls den fehlenden Einfluss der potentiell unterschiedlichen Therapiestrategien auf das Hypoglykämierisiko.

Adressierung des Glimepirid-Titrationsschemas in der Studie DIA3009

Laut der deutschen Fachinformation von Glimepirid beträgt die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1 – 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

In der Studie DIA3009 betrug die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag. Anschließend konnte Glimepirid auf 2 mg pro Tag erhöht werden. Falls die Stoffwechseleinstellung nicht zufriedenstellend war, wurde die Dosis in 2 mg-Schritten weiter erhöht (4 mg, 6 mg, 8 mg). Das Titrationsschema von Glimepirid (1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg) verzerrt das Ergebnis nicht und entspricht der vom G-BA in der Nutzenbewertung von Vildagliptin als zulassungskonform bestätigten Gabe. Patienten, die mehr als 6 mg Glimepirid erhielten wurden in der Primären Analyse und in der Sensitivitätsanalyse (siehe Analysemethoden in Abschnitt 4.2.5.1) ausgeschlossen.

Vor diesem Hintergrund wurde eine Kaplan-Meier Kurve für die deutsche Zielpopulation (Primäre Analyse) erstellt. In dieser Kurve wird die Zeit bis zur ersten Hypoglykämie in Relation zur Glimepirid Dosis dargestellt (Abbildung 4-7) Es zeigt sich, dass ein Großteil der Patienten im Level 1 bzw. 2 (entspricht 1 bzw. 2 mg Glimepirid) die erste Hypoglykämie erfahren. Der zeitliche Verlauf der Hypoglykämieraten in Abbildung 4-6 verdeutlicht jedoch, dass die Dosiserhöhung in 1 mg und 2 mg-Schritten in Studie DIA3009 keinen Einfluss auf das Hypoglykämierisiko hat. Insbesondere die Auftitrierung von Glimepirid in 2 mg Schritten auf Level 3 (4 mg) und Level 4 (6 mg) in der Studie DIA3009 führt nicht zu erhöhten Hypoglykämieraten. In der Studie DIA3009 zeigt sich kein Hinweis auf einen erheblichen Einfluss durch den Titrationsschritt von Level 2 nach Level 3 und von Level 3 nach Level 4 auf die erhöhte Hypoglykämierate unter Glimepirid. Darüber hinaus wurde die Auftitrierung in 2 mg-Schritten vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bereits in seinem Beschluss über die Nutzenbewertung von Vildagliptin als zulassungskonform bestätigt.

Zu 4. Dosiswechsel in der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin

Hintergrund:

Wird ein Arzneimittel in einer klinischen Studie nicht entlang der in der Fachinformation beschriebenen Zulassung angewandt, so können sich Unsicherheiten bezüglich der Einschätzung des Nutzens und Schadens einer der Zulassung entsprechenden Anwendung für die Patienten ergeben. Eine solche Abweichung muss daher sorgfältig adressiert und in ihrer Auswirkung auf die Zusatznutzenbewertung analysiert werden. Die Canagliflozin-Fachinformation sieht folgende Anwendung vor: Die empfohlene Startdosis von Canagliflozin ist 100 mg. Bei Patienten mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl ≥60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte laut Fachinformation die Canagliflozin-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.

In der Studie DIA3009 wurden die Patienten mit 100 mg oder 300 mg Canagliflozin behandelt. Ein Wechsel der Dosierung von 100 mg auf 300 mg wurde im Phase-III-Studienprogramm von Canagliflozin nicht explizit untersucht (Tabelle 4-2). Trotz dieser Abweichung können aus der Studie DIA3009 relevante Aussagen zum Zusatznutzen von Canagliflozin in der Deutschen Anwendungssituation abgeleitet werden. Aus folgenden Gründen:

1. Das in der Fachinformation implementierte Anwendungsschema eines Wechsels der Dosierung von 100 mg auf 300 mg Canagliflozin geht auf eine Entscheidung der Zulassungsbehörde auf Basis von Sicherheits- und Vereinfachungsargumenten zurück und unterscheidet sich dadurch vom Dosierungsschema in der Studie DIA3009. Da mit Canagliflozin 100 mg bei einem Teil der Patienten eine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht werden konnte, und eine geringere volumenbedingte Nebenwirkungsrate für vulnerable Patienten beobachtet wurde, wird in der Fachinformation und gemäß EPAR eine anfängliche Dosis von Canagliflozin 100 mg als Vorsichtsmaßnahme empfohlen. Im Wortlaut der deutschen Fachinformation heißt es dazu:

Bei Patienten, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden.

2. Bei einem Dosiswechsel in der medizinischen Praxis wird der Patient vorsichtig an die Zieldosierung herangeführt. Eine anfängliche, von der zulassungskonformen Anwendung abweichende Gabe von 300 mg Canagliflozin wie im Studiendesign der DIA3009, wäre somit möglicherweise mit mehr Nebenwirkungen assoziiert als der Einstieg mit 100 mg und anschließendem Wechsel auf 300 mg (Gabe von Canagliflozin laut Fachinformation). Für Patienten, die gemäß Fachinformation von 100 mg auf 300 mg wechseln, bilden beide Studienarme der DIA3009 den Wirksamkeits-/Verträglichkeitskorridor ab, in dem sich die zu erwartenden Effekte bewegen werden. Betrachtet man die Rationale, die die

Zulassungsbehörde zur Implementierung des Anwendungsschemas führt, so ist davon auszugehen, dass der 300 mg-Arm die Wirksamkeitsendpunkte weitgehend korrekt eingeschätzt darstellt, während das Nebenwirkungsprofil von Canagliflozin im 300 mg Arm der Studie überschätzt wird, da im Versorgungsalltag, bei Anwendung laut Fachinformation, die Patienten alle mit 100 mg starten werden.

3. Zur Darstellung des Effektkorridors der 100 mg und 300 mg- Canagliflozin Dosierungen wurden diese für alle Endpunkte gegenübergestellt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Canagliflozin 300 mg + Metformin numerisch eine bessere Blutzucker-, Gewichts- und Blutdruckkontrolle bietet als Canagliflozin 100 mg + Metformin. (siehe Abschnitt 4.3.1).

4. Es ist zudem weitere Evidenz zur Auswirkung des in der Fachinformation bestimmten Anwendungsschemas zu erwarten. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Studie bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥2 CV-Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung initiiert (CANVAS-R). In dieser Studie wird unter anderem ein Wechsel der Dosierung von Canagliflozin untersucht. Patienten, die unter Behandlung mit 100 mg Canagliflozin weitere glykämische Kontrollen benötigen, können nach ermessen des Prüfarztes, einen Wechsel auf 300 mg Canagliflozin vollziehen. Die Ergebnisse sind Event getrieben und lassen sich nicht exakt vorhersagen. Mit ersten Ergebnissen wird gegen Ende 2017 gerechnet.

Schlussfolgerung:

Die Studie DIA3009 kann zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Studien zur Erweiterung der Evidenz zur fachinformationskonformen Anwendung von Canagliflozin sind initiiert.

Meta-Analysen

Für den Vergleich von Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff bzw. Metformin+Sitagliptin wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da hier jeweils eine für die Fragestellung relevante Studie (eine direkt vergleichende Studie) vorliegt.

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und ermöglichen Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Die Nutzenbewertung für Canagliflozin benötigt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Meta-Analyse, so dass sich die durchgeführten Sensitivitätsanalysen nicht auf die Variation meta-analytischer Methodik (bei der Zusammenfassung von Resultaten aus mehreren Studien wie z.B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten) beziehen, sondern auf die Untersuchung der Robustheit der Resultate der

Einzelstudie im Hinblick auf methodische Variation. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen.

Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Zulassungsstudien DIA3009 und DIA3006 und der Dossiererstellung hat Janssen-Cilag Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt von Canagliflozin über alle Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt. Die Identifikation möglicher Effektmodifikatoren erfolgt anhand von Interaktionstests. Ein p-Wert kleiner als 0,05 gilt (im Falle entgegengerichteter Effektschätzer) als Beleg für eine Effektmodifikation und führt dazu, dass Nutzenaussagen nur getrennt für die jeweiligen Subgruppenkategorien, nicht aber für die Gesamtpopulation getroffen werden.

Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 wurde als Hinweis für eine Effektmodifikation gewertet. Für den betreffenden Endpunkt wurden neben der Nutzenaussage für die Gesamtpopulation zusätzlich Aussagen für die Subpopulationen gemacht. Die Aussagesicherheit für einzelne Subgruppenkategorien konnten im Fall nicht signifikanter Ergebnisse in einzelnen Subgruppenkategorien bei einem signifikanten Gesamtergebnis heruntergestuft werden. Für Interaktionstests mit einem p-Wert ≥0,2 wurde der p-Wert des Interaktionstests dargestellt.

Das Studienprotokoll der Studien DIA3009 und DIA3006 sah Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt HbA_{1c}-Veränderung vor. Interaktionstests waren jedoch nicht vorgesehen. Diese wurden post hoc berechnet.

Für folgende Subgruppen werden die Ergebnisse für die Subgruppenkategorien separat dargestellt: Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich), Metformin Dosis zu Baseline (<2500mg/ ≥2500mg), Land, sowie Alter <55 und Body Mass Index (BMI) ≥30, wobei diese aus der Sicht von Janssen-Cilag eine besondere Relevanz in der medizinischen Versorgung hat.

Auf eine Darstellung der Subgruppenkategorie Zentrum wird aufgrund der geringen Patientenzahl pro Zentrum verzichtet. Die Studie DIA3009 untersuchte 849 Patienten der Zielpopulation in 157 Zentren, die Studie DIA3006 untersuchte 1214 Patienten der Zielpopulation in 169 Zentren. Dies ergibt im Mittel eine Subgruppengröße von 5,4 Patienten für die Studie DIA3009 und von 7,2 Patienten für die Studie DIA3006. Diese Subgruppengrößen sind zu klein, um valide statistische Aussagen treffen zu können, weshalb auf eine Darstellung verzichtet wird.

Alle Subgruppenanalysen basieren auf der primären Analysepopulation, d.h. die Daten sind im Glimepirid-Arm bezüglich Level 5 zensiert (siehe dazu „Analysemethoden“ in Abschnitt 4.2.5.1).

Indirekte Vergleiche

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Metformin+Sulfonylharnstoff bzw. Metformin+Sitagliptin wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da hier jeweils eine direkt vergleichende Studie vorliegt und somit keine indirekten Vergleiche notwendig waren.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Darstellung des Zusatznutzens bezieht sich auf die Zielpopulation gemäß der Zulassung von Canagliflozin (Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in Kombination mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert und die eine eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² oder eine CrCl ≥60 ml/min aufweisen).

Im Folgenden werden die Effektmaße nur genannt, wenn es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Canagliflozin (100 mg oder 300 mg) und Glimepirid bzw. Sitagliptin gab.

Beschreibung der Ergebnisse zum Zusatznutzen der Kombinationstherapie Metformin+Canagliflozin gegenüber der zVT (Metformin+Sulfonylharnstoff)

Für die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens wird den Vorgaben des G-BA zur zVT (Metformin+Sulfonylharnstoff) gefolgt. Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf der direkt vergleichenden RCT DIA3009. Aufgrund der Evidenzstufe von RCT (Ib), der Qualität und der Durchführung der Studie, sowie der Validität der Endpunkte, haben die gewonnenen Ergebnisse eine hohe Aussagekraft. Die vorliegenden Studien DIA3009 entsprechen den im Methodenpapier 4.1 des IQWiG beschriebenen Kriterien (siehe Abschnitt 4.4.1), um aus lediglich einer vorliegenden Studie einen Beleg für die Aussagesicherheit von Endpunkten abzuleiten.

Folglich sind die aus den Ergebnissen der Studie DIA3009 gewonnenen Schlussfolgerungen für Endpunkte mit einem sehr kleinen p-Wert (p<0,001) für den Effektschätzer und einer Homogenität in der Konsistenzüberprüfung als Belege zu werten.

Mortalität:

Bei dem Endpunkt Mortalität (Gesamtrate) zeigte sich nach 52 und 104 Wochen **kein Unterschied** zwischen den Behandlungsoptionen Canagliflozin 100 mg bzw. Canagliflozin 300 mg und Glimepirid jeweils in Kombination mit Metformin.

Morbidität:

Hypoglykämien:

Symptomatische Hypoglykämien stellen bei allen Patienten ein Risiko für Sekundärkomplikationen dar. Insbesondere bei Patienten mit lange bestehendem Typ-2-Diabetes-mellitus mit makrovaskulären Veränderungen sind alle Formen der Hypoglykämien zu vermeiden, da sie einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden darstellen.

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 ein Neuauftreten kardiovaskulärer Komplikationen nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können. Insbesondere für bestimmte Berufsgruppen wie z.B. Kraftfahrzeug- bzw. Maschinenführer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten, sowie allein lebende Senioren stellt jede Form von Hypoglykämien eine besondere Gefährdung dar. Weiterhin kann das Auftreten von Hypoglykämien die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen, was ggf. zum Entzug der Fahrerlaubnis bzw. Verlust des Arbeitsplatzes führen kann. Für die Erlaubnis zum Führen eines Fahrzeuges wird aus juristischer Perspektive eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt.

In dem European Public Assessment Report zu Canagliflozin wird ausgeführt, dass Sulfonylharnstoffe ein hohes Hypoglykämierisiko bergen. 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: Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren stellen demnach eine Alternative für Patienten dar, 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. Die aktuelle wissenschaftliche Evidenz zeigt unstrittig, 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 Hypoglykämierisiko besitzen“. „Die langwirkenden Sulfonylharnstoffe (u.a. Glimepirid, 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 dafür erhöhten Risiko von Bedeutung. Da Hypoglykämien myokardiale Ischämien verschlimmern können und Herzrhythmusstörungen verursachen kann, sollten Therapien, die diese Nebenwirkung fördern, nach Möglichkeit vermieden werden“.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt alle Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 7,0%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 37,1%; Odds Ratio (OR) [95%-KI]: 0,13 [0,08;0,22]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 9,5%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 38,8%; OR [95%-KI]: 0,17 [0,10;0,26]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen der Effektrichtung der 100 mg Canagliflozin Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 8,3%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 37,1%; OR [95%-KI]: 0,15 [0,09;0,25]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 11,2%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 38,8%; OR [95%-KI]: 0,20 [0,13;0,31]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem Relatives Risiko (RR) und der Risikodifferenz (RD).

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der schweren Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 0,4%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 3,1%; OR [95%-KI]: 0,11 [0,01;0,86]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 0,7%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 3,5%; OR [95%-KI]: 0,20 [0,04;0,90]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 Wochen zeigten die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe einen Vorteil für Canagliflozin, dieser Trend erreichte jedoch, bis auf die RD im Rahmen der Sensitivitätsanalyse, keine statistische Signifikanz. Nach 104 Wochen wurde das Signifikanzniveau von $p<0,05$ in allen Analysen erreicht. Für beide Zeitpunkte gab es bei der 300 mg Canagliflozin Gruppe keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD, mit Ausnahme der RD der Sensitivitätsanalyse nach 52 Wochen (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 1,1%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 3,1%; OR [95%-KI]: 0,34 [0,09;1,26]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 0,4%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 3,5%; OR [95%-KI]: 0,10 [0,01;0,79]).

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt der symptomatischen Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten:

4,6%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 31,8%; OR [95%-KI]: 0,10 [0,06;0,19]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 6,3%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 34,3%; OR [95%-KI]: 0,13 [0,08;0,22]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen der Effektrichtung der 100 mg Canagliflozin Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 5,4%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 31,8%; OR [95%-KI]: 0,12 [0,07;0,22]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 6,1%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 34,3%; OR [95%-KI]: 0,13 [0,07;0,22]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 2,8%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 24,5%; OR [95%-KI]: 0,09 [0,04;0,19]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 3,5%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 28,7%; OR [95%-KI]: 0,09 [0,05;0,18]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen der Effektrichtung der 100 mg Canagliflozin Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 2,2%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 24,5%; OR [95%-KI]: 0,07 [0,03;0,16]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 2,5%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 28,7%; OR [95%-KI]: 0,06 [0,03;0,14]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Daraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Hypoglykämien (alle Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, symptomatische Hypoglykämien, sowie symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien), da es sich um eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen handelt.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})

In Absprache mit der European Medicines Agency (EMA) / Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, gemessen am HbA_{1c}, der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien für Canagliflozin. Die Therapieempfehlungen und -schemata der aktuellen Leitlinien basieren ebenfalls 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. Der im peripheren Blut gemessene Blutzuckerwert unterliegt starken tageszeitabhängigen (zirkadianen) Schwankungen. Die Glykosilierung des Hämoglobins (HbA_{1c}) ist irreversibel und stabil. Daher hat sich die HbA_{1c}-Messung als Standard zur Verlaufskontrolle etabliert. Die Angaben zur HbA_{1c}-Senkung sollen

zur Interpretation der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere der Hypoglykämien, herangezogen werden.

Die Information zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA_{1c}-Wertes wird als relevant erachtet, da es neben dem Maß der blutzuckersenkenden Wirkung der Therapie und zur Interpretation der Hypoglykämien, auch als Hinweis einer langfristigen Reduktion des Risikos mikrovaskuläre Folgekomplikationen, herangezogen werden kann. Die Folgen mikroangiopathischer Komplikationen - vor allem Erblindung und Nierenversagen im Zuge diabetischer Retino- bzw. Nephropathie - hängen wesentlich von der Dauer der Erkrankung und dem Ausmaß der Hyperglykämie ab. Diabetische mikroangiopathische Folgeerkrankungen nehmen unter intensivierter Behandlung des HbA_{1c}s ab. Der HbA_{1c} Wert gilt als zuverlässiger Marker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten 8 Wochen (irreversible Glykosilierung des Hämoglobins bei Überschreiten eines Grenzzuckerspiegels), der Nüchternblutzuckerwert als Marker für die basale Insulinproduktion und der postprandiale Blutzuckerwert als Messgröße für die Sensitivität (Reaktionsfähigkeit) der beta-Zellen des Pankreas.

Nach 52 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe. Nach 104 Wochen zeigte sich jedoch für den **Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle ein statistisch signifikanter Vorteil** der Canagliflozin (100 mg)-Gruppe gegenüber der Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse [%]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -0,8; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,83; MWD [95%-KI]: 0,03 [-0,10;0,16]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -0,58; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,34; MWD [95%-KI]: -0,24 [-0,41;-0,07]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden.

Bei der Primären Analyse entsprach die Effektrichtung der 300 mg Canagliflozin-Gruppe der Effektrichtung der 100 mg Canagliflozin Gruppe (Primäre Analyse [%]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -0,94; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,83; MWD [95%-KI]: -0,10 [-0,23;0,03]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -0,65; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,34; MWD [95%-KI]: -0,32 [-0,49;-0,14]). Nach 104 Wochen zeigte sich auch hier ein statitisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin. Bei einer Dosierung mit 300 mg Canagliflozin konnte bereits nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil in der Unterstützenden Analyse detektiert werden. Bei Betrachtung der Sensitivitätsanalyse zeigte sich allerdings, dass die 300 mg-Canagliflozin-Gruppe nach 104 Wochen nur einen nummerischen, keinen statistisch signifikanten Vorteil für Canagliflozin in Kombination mit Metformin hat.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA_{1c}) und den Hypoglykämien

Bei der blutzuckersenkenden Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus ist die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel. Wie oben ausgeführt, wurden Hypoglykämien im vorliegenden Dossier in verschiedenen Operationalisierungen dargestellt. Es ist zu berücksichtigten, dass eine intensivierte Therapie zur Blutzuckersenkung ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien bewirken kann. Die geringere Hypoglykämierate einer Therapieoption könnte allein durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung erklärt werden und wäre nicht zwingend auf einen Effekt des Wirkstoffes zurückzuführen. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien auch zusammen mit dem Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) beurteilt (herangezogene Methodik Tabelle 4-7). Der patientenrelevante Zusatznutzen lässt sich im Vergleich zu einem aktiven Komparator vor allem durch eine Verbesserung der Therapieverträglichkeit in Bezug auf die Hypoglykämie-Rate nachweisen. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens wird die Wirkung auf den Parameter HbA_{1c} daher als nachrangig gegenüber der Wirkung auf die Hypoglykämie-Rate betrachtet.

Für den Endpunkt **gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und HbA_{1c}** ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die dokumentierten und symptomatischen Hypoglykämien bei keinem Unterschied in Bezug auf die HbA_{1c}-Senkung nach 52 Wochen und einem Vorteil bei der HbA_{1c}-Senkung nach 104 Wochen. Daraus ergibt sich **ein Vorteil** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (Tabelle 4-160).

Zusätzlich wird der Endpunkt Erreichen des HbA_{1c}-Zielwerts (<6,5% / <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien dargestellt. Gemäß der NVL ist ein HbA_{1c}-Zielwertkorridor von 6,5% - 7,5% empfehlenswert, wenn dabei auch das Auftreten bedeutender Nebenwirkungen wie Hypoglykämien vermieden werden kann. Die Leitlinien der DDG und der Arzneimittelkomission der deutschen Ärzteschaft (AkDÄ) verweisen darauf, dass die Therapieziele individuell auf den Patienten abzustimmen sind, dabei aber auch der allgemeine Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen, Alter sowie das individuelle Hypoglykämierisiko betrachtet werden müssen. Wie sich gezeigt hat, sind nicht alle derzeit in Deutschland verfügbaren Antidiabetika für die Erreichung dieses Therapiezieles geeignet. Die Betrachtung des kombinierten Endpunktes hat gegenüber der isolierten Betrachtung der Hypoglykämie-Häufigkeiten im Verhältnis zur HbA_{1c}-Senkung im Gruppenvergleich den Vorteil, dass so patientenindividuell das Erreichen des oben beschriebenen Therapiezieles bewertet werden kann und entspricht daher den Forderungen der EASD/ADA bezüglich der Therapieindividualisierung.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <6,5%** (bei einem Ausgangs-HbA1c ≥7%) **ohne symptomatische Hypoglykämien erreichten einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 23,8%; Glimepirid,

Anzahl Patienten 15,4%; OR [95%-KI]: 1,72 [1,12;2,63]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 18,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 10,4%; OR [95%-KI]: 1,96 [1,20;3,19]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch nur für 104 Wochen in der Unterstützenden Analyse das Signifikanz-Niveau erreichten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD. Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe, mit Ausnahme des statistisch signifikanten Unterschiedes nach 52 Wochen in der Unterstützenden Analyse (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 25,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 15,4%; OR [95%-KI]: 1,87 [1,23;2,86]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 22,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 10,4%; OR [95%-KI]: 2,56 [1,59;4,12]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch bei 104 Wochen in der Unterstützenden Analyse das Signifikanz-Niveau verfehlten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <7,0%** (bei einem Ausgangs HbA_{1c}-Wert von ≥7%) **ohne symptomatische Hypoglykämien erreichten einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 51,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 30,7%; OR [95%-KI]: 2,35 [1,67;3,32]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 38,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 19,6%; OR [95%-KI]: 2,58 [1,76;3,77]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch bei 104 Wochen in der Sensitivitätsanalyse das Signifikanz-Niveau verfehlten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD, mit Ausnahme eines statistisch signifikanten Unterschiedes der RD nach 104 Wochen. Die Ergebnisse der Primären Analyse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 54,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 30,7%; OR [95%-KI]: 2,73 [1,93;3,86]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 43,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 19,6%; OR [95%-KI]: 3,19 [2,19;4,66]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <6,5%** (bei einem Ausgangs-HbA1c ≥7%) **ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreichten einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 24,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 15,7%; OR [95%-KI]: 1,70 [1,12;2,60]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 19,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten 10,4%; OR [95%-KI]: 2,10 [1.29, 3.40]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch nur für 104 Wochen

in der Unterstützenden Analyse das Signifikanz-Niveau erreichten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD. Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 25,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 15,7%; OR [95%-KI]: 1,86 [1,22;2,83]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 23,9%; Glimepirid, Anzahl Patienten 10,4%; OR [95%-KI]: 2,72 [1,69;4,37]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch bei 104 Wochen in der Unterstützenden Analyse das Signifikanz-Niveau erreichten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <7,0%** (bei einem Ausgangs HbA_{1c}-Wert von ≥7%) **ohne symptomatische und dokumentiert Hypoglykämien erreichten einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 51,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 33,6%; OR [95%-KI]: 2,12 [1,51; 2,99]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 40,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 21,1%; OR [95%-KI]: 2,50 [1,72, 3,64]). In der Unterstützenden Analyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. In der Sensitivitäsanalyse war der Unterschied zwischen den Gurppen nicht signifikant. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD. Die Ergebnisse der Primären Analyse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 55,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 33,6%; OR [95%-KI]: 2,43 [1,72; 3,42]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 45,3%; Glimepirid, Anzahl Patienten 21,1%; OR [95%-KI]: 3,10 [2,14; 4,50]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, jedoch wurde das Signifikanzniveau nach 52 Wochen in der Sensitivitätsanalyse nicht erricht. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Gewichtsveränderung:

Übergewicht stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung des Typ-2-Diabetes-mellitus, sowie für Sekundärkomplikationen dar, somit ist eine gewünschte Gewichtsreduktion durch vermehrte körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung Grundlage der Typ-2-Diabetestherapie. Eine Gewichtsreduzierung wird deshalb für Diabetiker explizit in den Leitlinien empfohlen.

Die meisten Menschen mit Typ-2-Diabetes-mellitus sind übergewichtig oder fettleibig. In einem gemeinsamen Positionspapier fassen die ADA und die EASD die Bedeutung einer Gewichtsveränderung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus wie folgt zusammen: „Eine Gewichtsabnahme, die allein durch Diät oder mit zusätzlichen Medikamenten oder chirurgischen Eingriffen erreicht wird, verbessert die Glykämiekontrolle und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bereits eine Gewichtsabnahme von 5-10% trägt spürbar zur besseren Glucosekontrolle bei. Dementsprechend ist es empfehlenswert, ein Ziel für eine

Gewichtsabnahme aufzustellen oder zumindest das Gewicht zu halten.“ Das Positionspapier weist darauf hin, dass manche anti-hyperglykämische Medikationen, wie z.B. Sulfonylharnstoff und Insulin, zu einer Gewichtszunahme führen: „Dies kann die Marker für Insulinresistenz und kardiovaskuläres Risiko verschlechtern.“. Das genannte Positionspapier betont die Wichtigkeit, unnötige Gewichtszunahmen in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus durch optimale Auswahl der Medikation und durch Dosisfindung zu vermeiden. Verschiedene Untersuchungen bestätigen die Relevanz einer intendierten Gewichtsabnahme bei Typ-2-Diabetes-mellitus. In diesen Untersuchungen wurden Hinweise gefunden die nahelegen, dass eine Gewichtsreduktion mit erhöhter Lebenserwartung assoziiert sein kann. Dies kann vor allem die kardiovaskulär- und diabetes-bedingte Sterblichkeit reduzieren. Eine Gewichtsabnahme führt zu einer signifikanten Verbesserung der wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (Serum-Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, Triglyzeride, High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Blutglucose). Durch die Gewichtsreduktion wird die Glucose-Stoffwechsellage signifikant verbessert und vor allem mikrovaskuläre Komplikationen können vermieden werden.

Gewichtszunahmen, die durch Antidiabetika hervorgerufen werden, könnten die Therapieadhärenz negativ beeinflussen. Nehmen die Patienten trotz einer Diät aufgrund der Medikamenteneinnahme zu, könnte das dazu führen, dass die Patienten ihre Diät aufgrund der offensichtlichen Unwirksamkeit abbrechen und wieder in alte Ernährungsmuster zurückfallen. Einige Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe und Insulin, bewirken jedoch eine Gewichtszunahme, was neben den mit Adipositas einhergehenden zunehmenden makrovaskulären Risiken psychologisch, über eine mögliche Demotivation, zu mangelnder Therapietreue und Unzufriedenheit bei den Patienten führen kann. Lernen am Erfolg (hier: Gewichtsabnahme) ist verhaltenspsychologisch deutlich erfolgversprechender als Vermeidung von Misserfolg (hier: therapeutische Gewichtszunahme) oder Verhaltensänderung nach Misserfolg.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Gewichtsveränderung einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse [kg]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -3,8; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,18; MWD [95%-KI]: -4,98 [-5,70;-4,26]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -3,42; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,3; MWD [95%-KI]: -4,72 [-5,63;-3,80]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse [kg]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -4,05; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,18; MWD [95%-KI]: -5,23 [-5,96;-4,50]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,66; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,3; MWD [95%-KI]: -4,95 [-5,88;-4,023]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust ≥10% erreichten, einen statistisch signifikanten**

Vorteil für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 8,9%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 0,7%; OR [95%-KI]: 13,52 [3,17;57,66]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 8,2%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 0,4%; OR [95%-KI]: 24,78 [3,32;184,77]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 9,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 0,7; OR [95%-KI]: 13,84 [3,25;59,04]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 9,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 0,4%; OR [95%-KI]: 27,79 [3,74;206,58]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust ≥5% erreichten, einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 34,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 3,9%; OR [95%-KI]: 13,02 [6,79;24,97]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 32,6%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 4,6%; OR [95%-KI]: 9,94 [5,40;18,30]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 42,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 3,9; OR [95%-KI]: 17,99 [9,41;34,42]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 35,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 4,6%; OR [95%-KI]: 11,31 [6,15;20,79]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Daraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Gewichtsveränderung (Gewichtsverlust ≥10% und Gewichtsverlust ≥5%).

In einer Analyse zur Zusammensetzung des Körpergewebes im Rahmen der Studie DIA3009 konnte für die gesamte Studienpopulation nach 52 Wochen gezeigt werden, dass bei den Patienten in den Canagliflozin-Armen etwa 2/3 des Gewichtsverlustes auf den Verlust von Fettgewebe zurückzuführen ist (1/3 des Gewichtsverlustes ist auf den Verlust von fettfreier Masse zurückzuführen). Die Gewichtserhöhung im Glimepirid-Arm konnte im Fettgewebe und in den fettfreien Körpermaßen nachgewiesen werden. Die Analyse mittels Computertomographie (CT) Messungen des abdominalen Fettgewebes in den Canagliflozin-Armen konnte zeigen, dass eine etwa gleichwertige Reduktion des viszeralen und des subkutanen Fettgewebes stattgefunden hat. Das viszerale Fettgewebe ist mit metabolischen und kardiovaskulären Komplikationen assoziiert. Weitere Analysen zeigten, dass weitere gewichtsrelevante Parameter, dazu gehören der BMI und der Hüftumfang, reduziert werden konnten.

Blutdrucksenkung:

Typ-2-Diabetes-mellitus ist häufig mit hohem Blutdruck assoziiert. Das ohnehin schon durch den Typ-2-Diabetes-mellitus sowie möglicherweise durch Übergewicht und fettreiche Ernährung bei vielen Diabetikern erhöhte kardiovaskuläre Risiko wird durch hohen Blutdruck noch weiter verstärkt. Eine direkte Korrelation existiert ebenfalls zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten mikrovaskulärer Folgeerkrankungen wie der diabetischen Nephropathie und der Retinopathie. Eine begleitende Behandlung der Hypertonie wird daher grundsätzlich in den deutschen Leitlinien zur Diabetes-Therapie explizit empfohlen. Bereits moderate Absenkungen des systolischen Blutdrucks zwischen 2 und 5 mmHg senken signifikant die kardiovaskuläre Mortalität. Die moderate Senkung des Blutdrucks durch Canagliflozin könnte daher ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden sein. Die Blutdrucksenkung wird deshalb als Surrogatendpunkt für das kardiovaskuläre Risiko in diesem Dossier mit berücksichtigt.

Nach 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt systolischer Blutdruck einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse [mmHG]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -2,88; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 0,42; MWD [95%-KI]: -3,30 [-5,59;-1,01]). Nach 52 Wochen zeigt sich ein Vorteil für Canagliflozin, der jedoch nicht statistisch signifikant war (Primäre Analyse [mmHG]; Veränderung adj. MW: -3,84; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -1,86; MWD [95%-KI]: -1,98 [-4,04;0,078]). Bei einer Gabe von 300 mg Canagliflozin im Vergleich zu Glimepirid ergab sich nach 52 und 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin (Primäre Analyse [mmHG]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -5,61; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -1,86; MWD [95%-KI]: -3,75 [-5,85;-1,65]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,42; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 0,42; MWD [95%-KI]: -3,84 [-6,17;-1,51]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, wobei die Unterschiede in der Unterstützenden Analyse durchweg signifikant waren und in der Sensitivitätsanalyse für 52 Wochen mit 100 mg Canagliflozin das Signifikanz-Kriterium verfehlten.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt diastolischer Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse [mmHG]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -1,87; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -1,27; MWD [95%-KI]: -0,60 [-1,92;0,72]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -1,74; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,56; MWD [95%-KI]: -1,18 [-2,69;-0,32]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Nach 52 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt diastolischer Blutdruck einen statistisch signifikanten Vorteil** der Metformin+Canagliflozin (300 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe. Nach 104 Wochen verfehlte der Gruppenunterschied das Signifikanz-Niveau jedoch knapp (Primäre Analyse [mmHG]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,03;

Glimepirid, Veränderung adj. MW: -1,27; MWD [95%-KI]: -1,76 [-3,10;-0,42]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -2,03; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,56; MWD [95%-KI]: -1,47 [-3,01;-0,07]). Im Rahmen der Unterstützenden Analyse wurden für 52 und 104 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gefunden, im Rahmen der Sensitivitätsanalyse nur für Woche 52.

Daraus ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Blutdrucksenkung (systolischer Blutdruck und diastolischer Blutdruck).

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. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da sowohl ein gelegentliches Auftreten höhergradiger unerwünschter Ereignisse als auch ein längerfristiges Vorhandensein niedriggradiger unerwünschter Ereignisse zu einer Verringerung der Therapieadhärenz und damit der therapeutischen Wirksamkeit führen können. Weiterhin können unerwünschte Ereignisse mit einer Reduktion der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit der Patienten assoziiert sein.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat (alle UE), keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe. Nach 52 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Metformin+Canagliflozin (300 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe. Nach 104 Wochen wurde jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Metformin+Glimepirid detektiert (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 66,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten 58,9%; OR [95%-KI]: 1,39 [0,99;1,96];104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 75,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten 64,3%; OR [95%-KI]: 1,70 [1,18;2,45]). Der Unterschied wurde jedoch in der unterstützenden und in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt. Der signifikanter Unterschied bei 300 mg Canagliflozin vs. Glimepirid nach 104 Wochen könnte demzufolge darauf zurück zu führen sein, dass der Glimepirid-Arm in der primären Analyse zensiert wurde und die Ereignisraten daher geringer ausfallen.

Nach 52 und 104 Wochen ergaben die Analysen der Endpunkte

- Anzahl der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes UE auftrat
- Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zum Abbruch der Studie führte

- Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen
- Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder verlängerte

keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg oder 300 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe.

Des Weiteren wurden die UE von speziellem Interesse betrachtet.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der weiblichen Patienten mit Genitalinfektionen** einen statistisch signifikanten Vorteil für die Metformin+Glimepirid-Gruppe im Vergleich zu Metformin+Canagliflozin (100 mg) (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 17,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 2,2%; OR [95%-KI]: 9,51 [2,79;32,43]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 19,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 2,2%; OR [95%-KI]: 10,59 [3,12;35,95]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 25,0%; Glimepirid, Anzahl Patienten 2,2%; OR [95%-KI]: 14,67 [4,40;48,86]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 25,0%; Glimepirid, Anzahl Patienten 2,2%; OR [95%-KI]: 14,67 [4,40;48,86]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der männlichen Patienten mit Genitalinfektionen** einen statistisch signifikanten Vorteil für Metformin+Glimepirid im Vergleich zu Metformin+Canagliflozin (100 mg) (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 5,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 0,0%; OR [95%-KI]: 18,32 [1,05;320,35];104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 6,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 0%; OR [95%-KI]: 22,64 [1,31;390,02]). Für die Metformin+Canagliflozin (300 mg) Gruppe wurde in der Primären Analyse nach 52 und 104 Wochen **kein statistisch signifikanter Unterschied** gegenüber der Metformin+Glimepirid Gruppe gefunden. In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse der **Anzahl der Patienten mit einer Infektion der Harnwege keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg oder 300 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der Patienten mit osmotischer Diurese** einen statistisch signifikanten Vorteil für Metformin+Glimepirid im Vergleich zu Metformin+Canagliflozin (100 mg) (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 5,3%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 5.28 [1.51, 18.44]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 5,3%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 5,26 [1,51; 18,37]). Die Ergebnisse der

300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 5,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 5,78 [1.67, 20,07]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 5,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 5,78 [1,67;20,07]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse der **Anzahl der Patienten mit einem reduziertem intravaskulärem Volumen keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg oder 300 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe.

Bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich kein Nachteil im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens für Canagliflozin in Kombination mit Metformin aus folgenden Gründen:

Die Anzahl der Genital- und Harnwegsinfektionen war generell gering und Schweregrad war mild bis moderat. Sie konnten mit den gängigen Behandlungsmethoden leicht therapiert werden und rezidivierten in der Regel nicht. Die UE aufgrund osmotischer Diurese waren ebenfalls größtenteils mild und kein Ereignis wurde als schwer eingestuft. Sie waren leicht behandelbar.

Lebensqualität:

In der Gesamtpopulation der Studie DIA3009 ergab die Analyse nach 52 Wochen anhand des IWQOL-Lite Fragebogens einen statistisch signifikanten Vorteil für Metformin+Canagliflozin 100 mg im Vergleich zu den Metformin+Glimepirid behandelten Patienten (Gesamtpopulation [Gesamtscore]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW 4,74; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,67; MWD [95%-KI]: 3,07 [1,39;4,75]), der jedoch für die Kombination Metformin+Canagliflozin 300 mg nicht gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse des SF-36v2 und EQ-5D Fragebogens zeigten nur eine numerische Verbesserung der Lebensqualität in den jeweiligen behandelten Armen, allerdings keine signifikanten Gruppenunterschiede beim Vergleich der untersuchten Behandlungsregime.

In den Daten der deutschen Zielpopulation wurden zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung zur Vollständigkeitsprüfung Fehler gefunden, so dass diese Auswertung zur finalen Dossiereinreichung eingefügt wird.

Subgruppenanalysen:

Für die Subgruppen Alter, Geschlecht und Länder (Regionen) zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Für die Subgruppe Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/ ≥2500 mg) zeigte sich keine Interaktion zwischen den Subgruppen. Die Metformin Dosierung hat somit weder einen

Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit, noch auf das Ausmaß des Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin.

Die Subgruppe „Alter <55 Jahre und BMI ≥30“ stellt in der Versorgung des Typ-2-Diabetes-mellitus eine Gruppe mit besonderer Versorgungsrelevanz dar. Diese Patienten haben aufgrund eines frühen Erkrankungsbeginns und der langen Diabetesdauer ein hohes Risiko für Folgeerkrankungen. Darüber hinaus wird das Risiko für Sekundärkomplikationen durch das Übergewicht und dem hiermit einhergehenden metabolischem Syndrom deutlich erhöht.

Für die Subgruppe „Alter <55 Jahre und BMI ≥30“ konnte gezeigt werden, dass besonders jüngere übergewichtige Patienten von einer Behandlung mit Canagliflozin profitieren. Dies ist dadurch zu erklären, dass Canagliflozin eine bessere Wirksamkeit bei Patienten mit normaler bzw. nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion besitzt (eGFR ≥60 ml/min/1,73m^2). Da die Prävalenz für moderate bis schwere Nierenerkrankungen mit dem Alter steigt, weisen vornehmlich jüngere Patienten eine gute Nierenfunktion auf. Darüber hinaus ist der durch Canagliflozin induzierte Gewichtsverlust besonders bei übergewichtigen Patienten therapeutisch relevant. Übergewichtige Patienten neigen eher zu einer ausgeprägteren Insulinresistenz als normalgewichtige, woraus sich eine bessere Wirksamkeit von *insulinunabhängigen* Wirkmechanismen (z.B. Canagliflozin) im Gegensatz zu Therapien auf Basis insulinabhängiger Wirkmechanismen (z.B. Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren) herleiten lässt. **Dementsprechend zeigte sich eine signifikant bessere Blutzuckersenkung und Gewichtsreduktion für diese Patientengruppe**. Da es sich jedoch um gleichgerichtete Effekte handelt sind diese nicht fazitrelevant. Es wird für diese Patientengruppe kein gesonderter Zusatznutzen abgeleitet.

Beschreibung der Ergebnisse zum Zusatznutzen der Kombinationstherapie Metformin+Canagliflozin gegenüber der aVT (Metformin+Sitagliptin)

Zusätzlich zu der im Beratungsgespräch mit dem G-BA festgelegten Vergleichstherapie (Metformin + SU), wird im **AWG B eine zusätzliche alternative Vergleichstherapie (aVT) Metformin + DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin)**, für diejenigen Patienten, für welche die zVT Metformin+SU nicht in Frage kommt, dargestellt. Für diese Fragestellung liegt mit der Studie DIA 3006 eine direktvergleichende Studie vor.

Die Tatsache, dass Sitagliptin in Kombination mit Metformin einen Zusatznutzen (insbesondere aufgrund des geringen Hypoglykämierisikos) vom G-BA zugesprochen bekommen hat, macht die generelle Bedeutung dieses Wirkstoffs in diesem Anwendungsgebiet deutlich und unterstreicht die Notwendigkeit eines Vergleichs von Canagliflozin auch gegenüber Sitagliptin als einem Vertreter der DPP-4-Inhibitoren.

Bei einem Teil der Zielpopulation sind SU aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos ungeeignet. Hier sind z.B. besonders Patienten betroffen, die ein bereits erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorweisen und die durch Ihren Beruf ggf. nicht die Möglichkeit

haben regelmäßig Nahrung zu sich zunehmen und durch eine erhöhte Gefahr auf Hypoglykämien eine zusätzliche Eigen- und Fremdgefährdung z.B. im Straßenverkehr darstellen.

Die SGLT-2-Inhibitoren sind in der Therapiekaskade auf gleicher Stufe mit den DPP-4 Inhibitoren. Beide Wirkprinzipien sind aufgrund ihres vergleichbar geringen Hypoglykämierisikos in Kombination mit Metformin bei Patienten mit erhöhter Gefährdung für Hypoglykämien einsetzbar, **wobei Canagliflozin 300 mg bezüglich der HbA_{1c} Senkung gegenüber Sitagliptin statistisch signifikant überlegen war**. Aus diesem Grund wurde für diese Hypoglykämie-sensitiven Patienten, bei denen eine Insulintherapie aufgrund der noch intakten Beta-Zell Funktion zu früh wäre, oder aus andere Gründen nicht in Frage kommt im AWG B als zusätzliche alternative Vergleichstherapie Sitagliptin als Vertreter der DPP-4 Inhibitoren gewählt. Sitagliptin wurde kürzlich vom G-BA ein Zusatznutzen zugesprochen und dient in Kombination mit Metformin in diesem Dossier als aVT bei Patienten mit erhöhter Hypoglykämie-Gefahr, bei denen SU ungeeignet ist bzw. für die Insulin noch nicht in Frage kommt.

Bei der Studie DIA3006 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv und placebokontrollierte, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den vier Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg, Sitagliptin 100 mg und Placebo, jeweils in Kombination mit Metformin. Im Rahmen dieses Dossiers werden nur die Canagliflozin-Arme und der Sitagliptin-Arm betrachtet. Es wurden erwachsene Frauen und Männer (18-80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes-mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker unter Behandlung mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert war. Die Studie hatte eine zweiwöchige einfachblinde Run-in Phase mit Placebo, an die sich eine doppelblinde aktiv und placebokontrollierte Behandlungsphase und eine doppelblinde aktiv kontrollierte Verlängerungsphase anschlossen. Die Dauer der Behandlungsphase und der Verlängerungsphase betrugen je 26 Wochen (Gesamtdauer 52 Wochen). Die Untersuchungen wurden primär in Nordamerika und Europa durchgeführt (kein Zentrum in Deutschland).

Da über 80% der Studienpopulation der deutschen Zielpopulation entsprachen, konnte für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin gegenüber Sitagliptin jeweils in Kombination mit Metformin, die Studienpopulation herangezogen werden. Für die Auswertung der Studie DIA3006 wurden deshalb keine besonderen Analysemethoden angewandt.

Ergebnisse aus RCT:

Mortalität (Gesamtrate):

Nach 52 Wochen ergaben sich **keine signifikanten Unterschiede** der Gesamtmortalität zwischen der Metformin+Canagliflozin 100 mg und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe. Auch bei einer Behandlung mit 300 mg Canagliflozin konnten keine Unterschiede zu einer Behandlung mit Sitagliptin jeweils in Kombination mit Metformin festgestellt werden.

Morbidität (Gesamtrate):

Hypoglykämien:

Nach 52 Wochen ergaben sich **keine signifikanten Unterschiede** für die Endpunkte Anzahl aller Hypoglykämien, Anzahl der schweren Hypoglykämien, Anzahl der symptomatischen Hypoglykämien, Anzahl der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe. Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}):

Nach 52 Wochen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe. Jedoch konnte **ein signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Canagliflozin (300 mg)** im Vergleich zu Sitagliptin detektiert werden (Werte in [%]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -0,88; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,72; MWD [95%-KI]: -0,16 [-0,3;-0,02]).

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA_{1c}) und den Hypoglykämien

Die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien werden auch zusammen mit dem Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) beurteilt (herangezogene Methodik Tabelle 4-7). Für die Therapie des T2DM entscheidende gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle konnte kein Unterschied in Bezug auf die symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien festgestellt werden, jedoch zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin 300 mg** in Bezug auf die HbA_{1c}-Senkung. Aus der HbA_{1c} Senkung allein wird jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet.

Auch bei der Betrachtung der Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <6,5% oder <7% ohne symptomatische Hypoglykämien erreichten, ergibt sich **kein signifikanter Unterschied zugunsten** einer Behandlungsoption.

Gewichtsveränderung:

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des **Endpunkts Gewichtsveränderung einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (Werte in [kg], 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -3,16; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -1,0; MWD [95%-KI]: -2,16 [-2,73;-1,59]). Die Effektrichtung der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprach der Effektrichtung der 100 mg Gruppe (Werte in [kg], 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,54; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -1,0; MWD [95%-KI]: -2,54 [-3,11;-1,97]).

Nach 52 Wochen ergab die Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust ≥10% erreichten, einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe

(52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 6,8%; Sitagliptin, Anzahl Patienten: 1,7%; OR [95%-KI]: 4,26 [1,73;10,53]). Die Effektrichtung der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprach der Effektrichtung der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 8,6%; Sitagliptin, Anzahl Patienten: 1,7%; OR [95%-KI]: 5,47 [2,25;13,27]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust ≥5% erreichten, einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 31,5%; Sitagliptin, Anzahl Patienten: 12,1%; OR [95%-KI]: 3,33 [2,26;4,90]). Die Effektrichtung der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen der Effektrichtung der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 36,4%; Sitagliptin, Anzahl Patienten: 12,1%; OR [95%-KI]: 4,14 [2,82;6,08]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Daraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Gewichtsveränderung (Gewichtsverlust ≥10% und Gewichtsverlust ≥5%).

Blutdrucksenkung:

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des **systolischen Blutdrucks** einen **statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (Werte in [mmHG], 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -2,99; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,1; MWD [95%-KI]: -2,89 [-4,58;-1,2]). Die Effektrichtung der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprach der Effektrichtung der 100 mg Gruppe (Werte in [mmHG], 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,99; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,1; MWD [95%-KI]: -3,9 [-5,59;-2,21]).

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **diastolischer Blutdruck einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (Werte in [mmHG], 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -1,95; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,44; MWD [95%-KI]: -1,5 [-2,54;-0,46]). Die Effektrichtung der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprach der Effektrichtung der 100 mg Gruppe (Werte in [mmHG], 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -2,07; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,44; MWD [95%-KI]: -1,63 [-2,67;-0,59]).

Es besteht ein **geringer Zusatznutzen** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Blutdrucksenkung (systolischen und diastolischer Blutdruck).

Unerwünschte Ereignisse (UE):

Nach 52 Wochen ergab die Analyse der Anzahl der Patienten, **Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat (alle UE)**, einen statistisch signifikanten Vorteil für die Metformin+Sitagliptin im Vergleich zu der Metformin+Canagliflozin-Gruppe (100 mg) (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 72,3%; Sitagliptin, Anzahl Patienten

64,5%; OR [95%-KI]: 1,44 [1,05;1,96]). Für die 300 mg Canagliflozin Gruppe wurde nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zu der Sitagliptin Gruppe für den Endpunkt Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat (alle UE) gefunden. Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 Wochen ergab die Analyse der Endpunkte

- Anzahl der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes UE auftrat
- Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zum Abbruch der Studie führte
- Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen
- Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder verlängerte

keine signifikanten Unterschiede zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg und 300 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe.

Des Weiteren wurden die UE von speziellem Interesse betrachtet.

Nach 52 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der weiblichen Patienten mit Genitalinfektionen** einen statistisch signifikanten Vorteil für Metformin+Sitagliptin im Vergleich zu Metformin+Canagliflozin (100 mg)- (Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 8,2%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,6%; OR [95%-KI]: 5,33 [2,19;12,96]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 7,9%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,6%; OR [95%-KI]: 5,15 [2,11;12,55]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 Wochen ergab die Analyse der Endpunkte

- Anzahl der männlichen Patienten mit Genitalinfektionen,
- Anzahl der Patienten mit einer Infektion der Harnwege
- Anzahl der Patienten mit einem reduziertem intravaskulärem Volumen

keinen signifikanten Unterschied zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg und 300 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe.

Nach 52 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten mit osmotischer Diurese** einen statistisch signifikanten Vorteil für die Metformin+Sitagliptin- im Vergleich zu der Metformin+Canagliflozin (100 mg)-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 8,2%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,9%; OR [95%-KI]: 4,55 [1,97;10,50]). Für die Metformin+Canagliflozin (300 mg)- Gruppe wurden **keine statistisch signifikanten Unterschiede** gegenüber der Metformin+Sitagliptin-Gruppe gefunden (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 4,4%; Sitagliptin, Anzahl Patienten

1,9%; OR [95%-KI]: 2,34 [0,95;5,75]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich kein Nachteil im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens für Canagliflozin in Kombination mit Metformin aus folgenden Gründen:

Die Anzahl der Genital- und Harnwegsinfektionen war generell gering und Schweregrad war mild bis moderat. Sie konnten mit den gängigen Behandlungsmethoden leicht therapiert werden und rezidivierten in der Regel nicht. Die UE aufgrund osmotischer Diurese waren ebenfalls größtenteils mild und kein Ereignis wurde als schwer eingestuft. Sie waren leicht behandelbar.

Lebensqualität:

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts g**esundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 und des IWQOL-Lite** keine signifikanten Unterschiede zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe. Auch bei der Betrachtung der 300 mg Dosierung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen (Tabelle 4-84).

Subgruppenanalysen:

Für die Subgruppen Alter, Geschlecht und Regionen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Langfristige kardiovaskuläre Sicherheit von Canagliflozin:

Die aktuelle Studienlage zeigt positive Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z.B. Gewicht und Blutdruck. Die derzeit vorliegenden Daten sind jedoch auf eine Beobachtungszeit von zwei Jahren beschränkt, kardiovaskuläre Ereignisse treten dagegen zu späteren Zeitpunkten auf. Aus diesem Grund wird das langfristige kardiovaskuläre Profil von Canagliflozin gegenwärtig in zwei weiteren Studien untersucht:

CANVAS: Um die „Nicht-Unterlegenheit“ von Canagliflozin versus Placebo zusätzlich zu einer stabilen blutzuckersenkenden Therapie zu prüfen, wird gegenwärtig eine prospektive kardiovaskuläre Verträglichkeitsstudie (CANVAS) mit insgesamt 4.330 Typ-2-Dabetikern mit einem erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥2 CV-Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis durchgeführt. Die Studie untersucht den Einfluss von Canagliflozin 100 mg und 300 mg auf einen kombinierten primären Endpunkt mit folgenden Ereignissen: kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina pectoris. Die CANVAS-Studie wurde im Dezember 2009 gestartet und läuft voraussichtlich noch bis Ende 2017.

CANVAS-R: Zusätzlich wird eine weitere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Studie bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥2 CV-Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis initiiert. Die CANVAS R-Studie wird den Einfluss von Canagliflozin vs. Placebo zusätzlich zu einer blutzuckersenkenden und einer kardiovaskulären Therapie auf den Verlauf einer Albuminurie untersuchen. Albuminurie stellt einen wichtigen Risikomarker für das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie und für das Auftreten einer Nierenschädigung dar. Erste Ergebnisse werden voraussichtlich Ende 2017 erwartet.

Meta-Analyse: es wurde eine prospektive, vorab spezifizierte Meta-Analyse bzgl. adjustierter bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse bei 9.632 Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus aus den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 durchgeführt, in der auch die 4.330 Patienten (44,9%) der CANVAS-Studie (Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis) eingeschlossen waren. Die Hazard-Ratio für Canagliflozin (100 mg und 300 mg gepoolt) versus kombinierten aktiven und Placebo-Komparatoren betrug für den zusammengesetzten primären Endpunkt (Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt und instabile Angina, die eine Hospitalisierung erforderlich machte) sowie für alle einzelnen Endpunkte <1 (z.B. kardiovaskulärer Tod, nicht tödliche und tödliche Herzinfarkte, instabile Angina: 0,91 [95% KI: 0,68; 1,22]), mit Ausnahme von den tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfällen: 1,47 [95% KI: 0,83; 2,59]). In der Mehrzahl handelte es sich um nicht tödliche Schlaganfälle, wobei ein vergleichbares Ergebnis hinsichtlich der einzelnen Dosierungen (100 bzw. 300 mg) feststellbar war. Bzgl. der Pathogenese ist aktuell unklar, ob die Erhöhung der nicht tödlichen Schlaganfälle zufallsbedingt oder auf die Canagliflozin-Behandlung zurück zu führen sind. Dieser Umstand wird weiter evaluiert in Form von weiteren Outcome-Studien bzw. Periodic Safety Update Reports (PSURs) / Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports (PBRERs). Die EMA bestätigte aufgrund dieser Daten analog zur Food and Drug Administration (FDA), dass ein ausgeglichenes kardiovaskuläres Risiko für Canagliflozin besteht.

Des Weiteren gibt es aus der Meta-Analyse weitere Daten, die darauf hinweisen, dass Patienten mit einem niedrigen kardiovaskulären Profil (nicht CANVAS Patienten) möglicherweise einen Vorteil bzgl. des kardiovaskulären Risikos haben (EMA, 2013a) (Abbildung 4-10).

<u>Onkologisches Profil:</u>

Wie von der EMA bestätigt, liegen keine Hinweise für ein Tumorrisiko unter Canagliflozin Behandlung vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die im Folgenden dargestellten Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen beziehen sich auf Canagliflozin 100 mg und 300 mg in Kombination mit Metformin. Aus den Ergebnissen dieser Nutzenbewertung zeigt sich mit der Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität), dass die Therapie mit Canagliflozin 100 mg und 300 mg in Kombination mit Metformin klare klinisch relevante Vorteile im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen in Kombination mit Metformin bietet.

Der Wirkmechanismus von Canagliflozin, der *unabhängig von Insulin* sowie von der Funktionalität der Pankreaszellen ist, senkt den Blutzucker, ohne von einer Insulinresistenz beeinträchtigt zu werden. Dieser innovative Wirkmechanismus bietet gegenüber den Sulfonylharnstoffen mehrere potentielle Vorteile für den Patienten, die durch die hier dargestellten Ergebnisse bestätigt werden:

- Für alle Endpunkte in Bezug auf die Hypoglykämie (alle Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, symptomatische Hypoglykämien, sowie symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Canagliflozin gegenüber der zVT Glimepirid. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Hypoglykämien, da es sich um eine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen handelt.

- Bei der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und HbA_{1c} zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die dokumentierten und symptomatischen Hypoglykämien bei gleichbleibender HbA_{1c}-Senkung nach 52 Wochen und einem Vorteil bei der HbA_{1c}-Senkung nach 104 Wochen. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlicher Zusatznutzen für Canagliflozin in Kombination mit Metformin in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien.

- Für den Endpunkt Gewichtsveränderung zeigt sich sowohl kurz- als auch langfristig eine statistisch signifikante und klinisch relevante Gewichtsreduktion im Vergleich zu einer Gewichtszunahme unter Sulfonylharnstoff (Gesamtreduktion, Gewichtsreduktion von >5% und >10%). Dabei sind etwa 2/3 des Gewichtsverlustes auf den Verlust von Fettgewebe (inklusive Reduktion des viszeralen Fettgewebes) zurückzuführen. Weitere Analysen zeigten, dass weitere gewichtsrelevante Parameter reduziert werden konnten, dazu gehören der BMI und der Hüftumfang. Daraus ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Gewichtsveränderung.

- Es zeigt sich eine statistisch signifikant stärkere Senkung des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei einer Behandlung mit Canagliflozin im Vergleich zu Glimepirid jeweils in Kombination mit Metformin. Die Senkung des Blutdrucks könnte ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden

sein. Daraus ergibt sich ein geringer Zusatznutzen in Bezug auf die Blutdrucksenkung für Canagliflozin in Kombination mit Metformin.

Die Gesamtanzahl unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat welches zum Abbruch der Studie führte, akutes Nierenversagen und die Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder verlängerte, unterscheidet sich in den beiden Behandlungsarmen nicht. Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse zeigt sich bei den genitalen Infektionen, und der osmotische Diurese ein signifikanter Vorteil zugunsten der Vergleichstherapie Glimepirid in Kombination mit Metformin.

Bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich kein Nachteil im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens für Canagliflozin in Kombination mit Metformin aus folgenden Gründen:

Die Anzahl der Genital- und Harnwegsinfektionen war generell gering und Schweregrad war mild bis moderat. Sie konnten mit den gängigen Behandlungsmethoden leicht therapiert werden und rezidivierten in der Regel nicht. Die UE aufgrund osmotischer Diurese waren ebenfalls größtenteils mild und kein Ereignis wurde als schwer eingestuft. Sie waren leicht behandelbar.

Die folgende Tabelle stellt die Quantifizierung des Zusatznutzens von Canagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff jeweils in Kombination mit Metformin zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar.

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff

Endpunkt	**Quantifizierung des Zusatznutzens**	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität	Kein Zusatznutzen	Beleg
Hypoglykämien (alle Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, symptomatische Hypoglykämien, sowie symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien)	Beträchtlich	Beleg
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA_{1c}	Beträchtlich	Beleg
Gewichtsveränderung	Beträchtlich	Beleg
Blutdrucksenkung	Gering	Beleg
Unerwünschte Ereignisse*	Kein Schaden	Beleg
Lebensqualität	Kein Zusatznutzen	Beleg

* Bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich kein Schaden für Canagliflozin in Kombination mit Metformin

Die Behandlung mit Metformin+Canagliflozin stellt damit eine wirksame, langanhaltende und im Allgemeinen gut verträgliche blutzuckersenkende Therapie mit günstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis und geringem Risiko für die überaus belastenden und potenziell lebensgefährlichen Hypoglykämien dar.

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergibt sich damit ein **Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff.

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht in Frage kommt, ist die Behandlung mit Metformin+Sitagliptin als alternative Vergleichstherapie anzusehen. Die folgende Tabelle stellt die Quantifizierung des Zusatznutzens Canagliflozin gegenüber Sitagliptin jeweils in Kombination mit Metformin zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar.

Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Sitagliptin

Endpunkt	**Quantifizierung des Zusatznutzens**	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität	Kein Zusatznutzen	Beleg
Hypoglykämien	Kein Zusatznutzen	Beleg
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA_{1c}	Kein Zusatznutzen	Beleg
Gewichtsveränderung	Beträchtlich	Beleg
Blutdrucksenkung	Gering	Beleg
Unerwünschte Ereignisse*	Kein Schaden	Beleg
Lebensqualität	Kein Zusatznutzen	Beleg

* Bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich kein Schaden für Canagliflozin in Kombination mit Metformin

Die Vorteile einer Behandlung mit Metformin+Canagliflozin gegenüber Metformin+Sitagliptin sind der Gewichtsverlust und die Blutdrucksenkung. Es ergibt sich damit ein **Beleg auf einen geringen Zusatznutzen** von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin+Sitagliptin.

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.

Patientenpopulation

Canagliflozin ist ein Natrium-Glucose-Cotransporter (SGLT)-2-Inhibitor, der die therapeutische Ausscheidung von Glucose über den Urin fördert. Canagliflozin ist in der Mono- und Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zugelassen, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013). Für das Anwendungsgebiet B, Kombinationstherapie mit Metformin, umfasst die Zielpopulation somit Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in Kombination mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Die betrachtete Population umfasst Patienten mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥60 ml/min.

Intervention

Canagliflozin liegt als 100-mg- und 300-mg-Filmtablette vor. Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H_2O (Canagliflozinhemihydrat), entsprechend 100 mg bzw. 300 mg Canagliflozin. Canagliflozin kann sowohl als Monotherapie (wenn eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird) als auch in Kombinationstherapie mit anderen 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 m^2 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 B stellt den medizinischen Nutzen von Canagliflozin in der Kombinationstherapie mit Metformin dar.

Vergleichstherapie

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

Zusätzlich wird die Behandlung mit Metformin+Canagliflozin der Behandlung mit Sitagliptin in Kombinationstherapie mit Metformin gegenübergestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.2).

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)) 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 werden bevorzugt Ergebnisse aus RCT verwendet, da diese die zuverlässigsten Ergebnisse liefern und die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen.

Fragestellung

Primäre Fragestellung:

Ist für Canagliflozin in Kombinationstherapie mit Metformin in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin Monotherapie zusammen mit Diät und Bewegung, basierend auf den Daten aus RCT, gegenüber der **zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe** (Glibenclamid oder **Glimepirid**) kombiniert mit Metformin ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V nachweisbar?

Sekundäre Fragestellung:

Ist für Canagliflozin in Kombinationstherapie mit Metformin in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus bei Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter als Ergänzung zu Diät und Bewegung, basierend auf den Daten aus RCT, gegenüber den **alternativen Vergleichstherapien Sitagliptin**, jeweils in Kombination mit Metformin, ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen 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

Canagliflozin ist in der Mono- und Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zugelassen, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November, 2013). Für das Anwendungsgebiet B, Kombinationstherapie mit Metformin, umfasst die Zielpopulation somit Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in Kombination mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Die betrachtete Population umfasst Patienten mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥60 ml/min.

Intervention

Canagliflozin liegt als 100-mg- und 300-mg-Filmtablette vor. Jede Filmtablette enthält Canagliflozin 0,5 H_2O (Canagliflozinhemihydrat), entsprechend 100 mg bzw. 300 mg Canagliflozin. Canagliflozin kann sowohl als Monotherapie (wenn eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird) als auch in Kombinationstherapie mit anderen 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 m^2 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 B stellt den medizinischen Nutzen von Canagliflozin in der Kombinationstherapie mit Metformin dar.

Vergleichstherapie

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

Zusätzlich wird die Behandlung mit Metformin+Canagliflozin der Behandlung mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin gegenübergestellt.

Begründung der Darstellung einer alternativen Vergleichstherapie (aVT)

1) In den Vergangenen Nutzenbewertungen zu den DPP-4-Inhibitoren wurde für Sitagliptin und Metformin vom G-BA ein befristeter medizinischer Zusatznutzen gegenüber der zVT Sulfonylharnstoff und Metformin festgestellt (G-BA, 2013a). Daraus folgt, dass Sitagliptin in Kombination mit Metformin ebenfalls als zVT für neue Arzneimittel in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus in Frage kommen könnte. Da für Canagliflozin eine

direkte vergleichende Studie zu Sitagliptin vorliegt, werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombination mit Metformin dargestellt.

2) Es besteht eine Patientenpopulation für die die Behandlung mit Sulfonylharnstoff nicht in Frage kommt. Für diese Patientenpopulation kommt Sitagliptin in Kombination mit Metformin als Vergleichstherapie in Frage. Dies betrifft Patienten, für die eine Eigen- oder Fremdgefährdung durch das erhöhte Hypoglykämierisiko bei der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen besteht. Bei nahrungsunabhängigen, insulinotropen Wirkstoffen wie Sulfonylharnstoffen ist zur Vermeidung von Hypoglykämien eine regelmäßige, auf die verabreichte Sulfonylharnstoffmenge abgestimmte Nahrungsaufnahme essentiell. Gerade ältere, allein lebende Menschen haben diesbezüglich jedoch häufig Probleme. Eine vergessene Mahlzeit kann bei diesen Patienten unter Sulfonylharnstofftherapie schon zu einer lebensbedrohlichen Hypoglykämie führen (G-BA, 2013b). Ebenso sind Patienten gefährdet, die aufgrund ihres Berufs nicht die Möglichkeit haben, regelmäßig zu essen, z.B. bei der Arbeit in Schutzkleidung oder wenn unter starkem Zeitdruck gearbeitet wird (Rettungsdienst, Feuerwehr, Paketzustellung etc.) (Rinnert, 2012). Wenn die Arbeit das Führen von Kraftfahrzeugen oder Maschinen einschließt (z.B. Personen- oder Güterbeförderung, Seeschifffahrt, Polizei, Gesundheitswesen) oder in gefährlicher Umgebung wie im Bergbau oder mit gesundheitsschädlichen Substanzen (z.B. Chemie-Branche) gearbeitet wird, liegt außerdem eine Fremdgefährdung durch die Hypoglykämien vor (Rinnert, 2012). Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus leiden zudem unter der psychischen Belastung der Hypoglykämiegefahr, wobei es zur Entwicklung von Angststörungen und Depressionen kommen kann (Kulzer et al., 2013). Für diese Patienten ist eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen zwar laut Fachinformation nicht ausgeschlossen, sie erscheint jedoch wenig zweckmäßig, da Therapiealternativen wie Canagliflozin mit geringerem oder keinem intrinsischen Hypoglykämierisiko vorhanden sind. Die SGLT-2-Inhibitoren sind in der Therapiekaskade auf gleicher Stufe mit den DPP-4-Inhibitoren zu sehen (BÄK et al., 2013), und beide Wirkstoffgruppen stellen für die Patienten, für die eine Gefährdung durch Hypoglykämien besteht, eine Therapieoption dar. Sitagliptin wird deshalb als alternative Vergleichstherapie zu Sulfonylharnstoffen im Anwendungsgebiet Kombinationstherapie mit Metformin zusätzlich betrachtet.

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, 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 der symptomatischen und dokumentierten 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 (EMA, 2013a; EMA, 2013b). 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, 1998b; 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-36v2, IWQoL-lite und EQ-5D 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 4-5: 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 einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Patienten mit anderen Diabetes Typen und behandlungsnaive Patienten.
Intervention	Behandlung mit Canagliflozin (100 mg oder 300 mg einmal täglich)+Metformin	
Vergleichstherapie	Kombinationsbehandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. Metformin+Sitagliptin	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

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin

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 bibliographische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Invokana durchgeführt. Die erste Zulassung 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, 2013a).

Literaturrecherche zur Durchführung eines Vergleiches mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es wurde keine Literaturrecherche durchgeführt, da für das Anwendungsgebiet Kombinationstherapie mit Metformin eine mit Glimepirid direkt vergleichende Studie vorlag, welche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Canagliflozin herangezogen wurde.

Literaturrecherche zur Durchführung eines Vergleiches mit den alternativen Vergleichstherapien

Für die Gegenüberstellung von Canagliflozin mit der alternativen Vergleichstherapie Sitagliptin im Anwendungsgebiet Kombinationstherapie mit Metformin konnte ebenfalls eine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine Literaturrecherche war deshalb nicht erforderlich.

Beschreibung der Suchen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde 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 Literaturrecherchen sind 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 (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 in Kombination mit Metformin wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien in diesem Anwendungsgebiet durchgeführt. Es wurde in den Studienregistern 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 WHO:

http://apps.who.int/trialsearch/) mit einer an das jeweilige Portal angepassten Strategie 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 Rechercheschritte. 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 unter Berücksichtigung der unter Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 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

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage werden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber

- Umsetzung des Intent-to-treat- (ITT) Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Einzelstudie wird tabellarisch zusammengefasst. Gemäß den o. g. Vorgaben wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung beeinflusste vielmehr die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-G.

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-Statements[3] 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.

Die für die Nutzenbewertung von Canagliflozin herangezogenen RCTs wurde im Abschnitt 4.3.1.2 sowie im Anhang 4-E anhand von Design-Charakteristika beschrieben. Die Beschreibung erfolgte gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

Analysemethoden DIA3009

Die Studienpopulation der Studie DIA3009 umfasst in ihrer Gesamtheit eine größere Patientenpopulation, als die **Zielpopulation**, die durch die Zulassung abgedeckt ist. Die Patienten der Studie DIA3009 im Glimepirid-Arm konnten Dosierungen erhalten, die in Deutschland nicht zugelassen sind. Um den Zulassungsangaben und somit den Voraussetzungen für die Nutzenbewertung in Deutschland gerecht zu werden, wurde die Zielpopulation entsprechend aus der Studienpopulation extrahiert und wird für alle weiteren Analysen verwendet. Es wurden folgende Methoden zur Verwendung der Patientendaten in der Zielpopulation angewandt:

1. Identifizierung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Studie DIA3009 anhand klinischer und therapeutischer Kriterien zu Baseline gemäß der Zulassungen für Canagliflozin und Metformin in Deutschland

2. Zensierung der in Deutschland nicht zugelassenen 8 mg Glimepirid Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Zielpopulation nach drei unterschiedlichen Kriterien (primäre, unterstützende und Sensitivitäts – Analyse)

3. Adressierung potentiell unterschiedlicher Therapiestrategien und des Glimepirid-Titrationsschemas in der Studie DIA3009

4. Dosiswechsel in der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin

[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.

Zu 1. Identifizierung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Studie DIA3009 anhand klinischer und therapeutischer Kriterien zu Baseline gemäß der Zulassungen für Canagliflozin und Metformin in Deutschland

Gemäß der Zulassung von Canagliflozin und der Zulassung von Metformin in Deutschland umfasst die Zielpopulation, Patienten, die

- keine Schleifendiuretika erhielten,
- zur Baseline-Visite eine eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥60 ml/min hatten,
- bis zur Baseline-Visite eine maximale Metformin Dosis von 3000 mg sowie kein Metformin XR erhielten.

Die durch die Anwendung oben beschriebener Kriterien identifizierten Patienten wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Damit reduziert sich die Patientenzahl in der Studie DIA3009 für den Studienarm Metformin+Canagliflozin 100 mg um 196 Patienten, für den Arm Metformin+Canagliflozin 300 mg um 198 Patienten und für den Studienarm Metformin+Glimepirid um 193 Patienten (siehe Tabelle 4-15). Der verbliebene Anteil stellt die Zielpopulation für die Nutzenbewertung dar.

Zu 2. Zensierung der Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid innerhalb der Zielpopulation nach drei unterschiedlichen Kriterien (Primäre, Unterstützende und Sensitivitäts – Analyse)

In Deutschland ist Glimepirid bis zu einer maximalen Dosis von 6 mg/Tag zugelassen. Laut Studienprotokoll war allerdings abhängig vom regionalen Zulassungsstatus eine Dosis von bis zu 8 mg/Tag erlaubt. In der Studie DIA3009 wurde die Glimepirid Dosis gemäß protokollspezifizierten glykämischen Bedingungen titriert (Auftitration wenn ≥50% der nüchtern SMBG Messungen [min. 3 Messungen empfohlen] >110 mg/dl [6 mmol/l] in den 2 Wochen vor einer Visite gemessen wurden und in diesem Zeitraum keine Hypoglykämien aufgetreten sind, die nach Meinung des Prüfarztes eine Auftitration ausschlossen). Um die Verblindung bezüglich der Titration zu gewährleisten, wurde die Studienmedikation gruppenübergreifend in Stufen (=Levels) verabreicht. Dabei wurden im Glimepirid-Arm 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg und 8 mg Glimepirid pro Tag entsprechend dem Level 1 bis 5 verabreicht (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Titrationsschema in der Studie DIA3009

Level	**Dosierung von Canagliflozin 100 mg**	**Dosierung von Canagliflozin 300 mg**	**Dosierung von Glimepirid**
1	100 mg Canagliflozin	300 mg Canagliflozin	1 mg Glimepirid
2	100 mg Canagliflozin	300 mg Canagliflozin	2 mg Glimepirid
3	100 mg Canagliflozin	300 mg Canagliflozin	4 mg Glimepirid
4	100 mg Canagliflozin	300 mg Canagliflozin	6 mg Glimepirid
5	100 mg Canagliflozin	300 mg Canagliflozin	8 mg Glimepirid

Alle Patienten starteten zu Baseline in Level 1, eine Titration konnte laut Studienprotokoll stets nur in das nächst höhere oder niedrigere Level erfolgen. Ein Patient konnte nur dann in Level 5 heraufgesetzt werden, wenn in dem Land des untersuchenden Zentrums eine maximale Glimepirid Dosis von 8 mg/Tag zugelassen war. Ansonsten wurde dem Patient Pioglitazon als Notfallmedikation verabreicht. Eine Notfallmedikation wurde somit nur verabreicht, wenn sich der Patient zu gegebenem Zeitpunkt in Level 5 (bzw. Level 4, falls in dem Land des untersuchenden Zentrums lediglich eine maximale Glimepirid Dosis von 6 mg/Tag zugelassen war) befand.

Primäre Analyse:

Die Daten von Patienten des Glimepirid-Arms wurden im Rahmen der primären Analyse dieser Nutzenbewertung zensiert, sobald die Patienten erstmals in Level 5 (8 mg Glimepirid/Tag) wechselten. Für stetige Endpunkte bedeutet dies, dass der letzte Wert vor Eintritt in Level 5 verwendet wird. Für Endpunkte, die die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses betrachten, wird die Beobachtung mit dem Übertritt in Level 5 beendet. Wurden Cox-Regression berechnet, führte der Übertritt in Level 5 zur Zensierung.

Unterstützende Analyse:

Im Rahmen einer unterstützenden Analyse werden die Resultate unzensiert dargestellt. Somit werden die Ergebnisse berichtet, ungeachtet der Tatsache ob sich ein Patient, gleich welchen Studienarmes, während der Behandlungsdauer einmal in Level 5 befand.

Sensitivitätsanalyse:

Zusätzlich werden als Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse ausgewertet, in denen Patienten *aller* Studienarme (Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Glimepirid) zu Eintritt in Level 5 zensiert wurden. Die Zensierung im Rahmen der Sensitivitätsanalyse erfolgte wie für die Primäre Analyse beschrieben.

Die Darstellung der Ergebnisse auf Basis der oben beschriebenen drei Analysemethoden dient dazu, die mögliche Verzerrung aufgrund der zulassungsbedingten Unterschiede in der Anwendung von Glimepirid aufzuheben und die Robustheit der verwendeten Daten darzustellen.

Zu 3. Adressierung potentiell unterschiedlicher Therapiestrategien und des Glimepirid-Titrationsschemas in der Studie DIA3009

Im Rahmen der Studie DIA3009 wurde die Glimepirid Dosis im Behandlungsverlauf in Abhängigkeit der gemessenen Blutzuckerwerte angepasst (Auftitration wenn ≥50% der nüchtern SMBG Messungen [min. 3 Messungen empfohlen] >110 mg/dl [6 mmol/l] in den 2 Wochen vor einer Visite gemessen wurden und in diesem Zeitraum keine Hypoglykämien aufgetreten sind, die nach Meinung des Prüfarztes eine Auftitration ausgeschlossen hätten), wohingegen die Canagliflozin Dosis konstant gehalten wurde. Ein analoges Studiendesign wurde vom IQWiG in den vorangegangenen Dossierbewertungen zu Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin kritisiert (IQWiG, 2012; IQWiG, 2013a; IQWiG, 2013b; IQWiG, 2013c). Das Institut führte aus, dass aufgrund der Studienanlage nicht nur ein Vergleich der zu bewertenden Arzneimittel gegen Glimepirid sondern auch ein Vergleich von zwei unterschiedlichen Therapiestrategien durchgeführt wurde (IQWiG, 2012; IQWiG, 2013a; IQWiG, 2013b; IQWiG, 2013c). Das IQWiG wies darauf hin, dass der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung korrespondiere, dass also der Großteil der Hypoglykämien während der anfänglichen Titrationsphase von Glimepirid zu beobachten sei. Der zeitliche Verlauf des Glimepirid-Effektes auf den Blutzucker weist typischerweise eine anfängliche starke HbA_{1c}-Senkung gefolgt von einem graduellen Wirkungsverlust mit entsprechendem langsamen Wiederanstieg des Blutzuckerwertes auf (der sogenannte J-Kurven Effekt) (AkdÄ, 2009). Dieser Verlauf wurde z.B. auch in den Studien zu Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin beobachtet (IQWiG, 2012; IQWiG, 2013a; IQWiG, 2013b; IQWiG, 2013c). Weiterhin zeigten diese Studien eine anfänglich stärkere Wirksamkeit von Glimepirid im Vergleich zu dem jeweils betrachteten Arzneimittel. Im Fall von Sitagliptin näherten sich die gemessenen HbA_{1c}-Werte jedoch nach der anfänglichen stärkeren Senkung unter Glimepirid nach Woche 24 aneinander an und waren bei Woche 30 nahezu identisch. In der Dossierbewertung zu Sitagliptin führt das IQWiG dementsprechend aus, dass trotz einer initial stärkeren Blutzuckersenkung unter Glimepirid ein weitgehend einheitliches Bild der HbA_{1c}-Verläufe zu beobachten sei und dass es weiterhin keine Hinweise gebe, dass sich die potentiell unterschiedlichen Therapiestrategien erheblich auf die Ergebnisse ausgewirkt haben (IQWiG, 2013a). Dies soll auch für Canagliflozin nachwiesen werden.

Adressierung des Glimepirid-Titrationsschemas in der Studie DIA3009

Laut der deutschen Fachinformation von Glimepirid beträgt die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1 – 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

In der Studie DIA3009 betrug die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag. Anschließend konnte Glimepirid auf 2 mg pro Tag erhöht werden. Falls die Stoffwechseleinstellung nicht zufriedenstellend war, wurde die Dosis in 2 mg-Schritten weiter erhöht (4 mg, 6 mg, 8 mg). Das Titrationsschema von Glimepirid (1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg) verzerrt das Ergebnis nicht und entspricht der vom G-BA in der Nutzenbewertung von Vildagliptin als zulassungskonform bestätigten Gabe. Patienten, die mehr als 6 mg Glimepirid erhielten wurden in der Primären Analyse und in der Sensitivitätsanalyse (siehe Analysemethoden in Abschnitt 4.2.5.1) ausgeschlossen.

Vor diesem Hintergrund wurde eine Kaplan-Meier Kurve für die deutsche Zielpopulation (Primäre Analyse) erstellt. In dieser Kurve soll die Zeit bis zur ersten Hypoglykämie in Relation zur Glimepirid Dosis dargestellt werden. Darüber hinaus wurde die Auftitrierung in 2 mg-Schritten vom G-BA bereits in seinem Beschluss über die Nutzenbewertung von Vildagliptin als zulassungskonform bestätigt (G-BA, 2013c).

Zu 4. Dosiswechsel in der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin

Hintergrund:

Wird ein Arzneimittel in einer klinischen Studie nicht entlang der in der Fachinformation beschriebenen Zulassung angewandt, so kann sich eine Fehleinschätzung des Nutzens und Schadens einer der Zulassung entsprechenden Anwendung für die Patienten ergeben. Eine solche Abweichung muss daher sorgfältig adressiert und in ihrer Auswirkung auf die Zusatznutzenbewertung analysiert werden. Die Canagliflozin-Fachinformation sieht folgende Anwendung vor: Die empfohlene Startdosis von Canagliflozin ist 100 mg. Bei Patienten mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl ≥60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte laut Fachinformation die Canagliflozin-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.

In der Studie DIA3009 wurden die Patienten mit 100 mg oder 300 mg Canagliflozin behandelt. Ein Wechsel der Dosierung von 100 mg auf 300 mg wurde im Phase-III-Studienprogramm von Canagliflozin nicht explizit untersucht (Tabelle 4-2). Trotz dieser Abweichung können aus der Studie DIA3009 relevante Aussagen zum Zusatznutzen von Canagliflozin in der Deutschen Anwendungssituation aus folgenden Gründen abgeleitet werden:

1. Das in der Fachinformation implementierte Anwendungsschema eines Wechsels der Dosierung von 100 mg auf 300 mg Canagliflozin geht auf eine Entscheidung der Zulassungsbehörde auf Basis von Sicherheits- und Vereinfachungsargumenten zurück und unterscheidet sich dadurch vom Dosierungsschema in der Studie DIA3009. Da mit Canagliflozin 100 mg bei einem Teil der Patienten eine ausreichende Blutzuckereinstellung

erreicht werden konnte, und eine geringere volumenbedingte Nebenwirkungsrate für vulnerable Patienten beobachtet wurde, wird in der Fachinformation und gemäß EPAR eine anfängliche Dosis von Canagliflozin 100 mg als Vorsichtsmaßnahme empfohlen. Im Wortlaut der deutschen Fachinformation heißt es dazu:

Bei Patienten, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden.

2. Bei einem Dosiswechsel in der medizinischen Praxis wird der Patient vorsichtig an die Zieldosierung herangeführt. Eine anfängliche, von der zulassungskonformen Anwendung abweichende Gabe von 300 mg Canagliflozin wie im Studiendesign der DIA3009, wäre somit möglicherweise mit mehr Nebenwirkungen assoziiert als der Einstieg mit 100 mg und anschließendem Wechsel auf 300 mg (Gabe von Canagliflozin laut Fachinformation). Für Patienten, die gemäß Fachinformation von 100 mg auf 300 mg wechseln, bilden beide Studienarme der DIA3009 den Wirksamkeits-/Verträglichkeitskorridor ab, in dem sich die zu erwartenden Effekte bewegen werden. Betrachtet man die Rationale, die die Zulassungsbehörde zur Implementierung des Anwendungsschemas führt, so ist davon auszugehen, dass der 300 mg-Arm die Wirksamkeitsendpunkte weitgehend korrekt eingeschätzt darstellt, während das Nebenwirkungsprofil von Canagliflozin im 300 mg Arm der Studie überschätzt wird, da im Versorgungsalltag, bei Anwendung laut Fachinformation, die Patienten alle mit 100 mg starten werden.

3. Zur Darstellung des Effektkorridors der 100 mg und 300 mg- Canagliflozin Dosierungen wurden diese für alle Endpunkte gegenübergestellt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Canagliflozin 300 mg + Metformin numerisch eine bessere Blutzucker-, Gewichts- und Blutdruckkontrolle bietet als Canagliflozin 100 mg + Metformin. (siehe Abschnitt 4.3.1).

4. Es ist zudem weitere Evidenz zur Auswirkung des in der Fachinformation bestimmten Anwendungsschemas zu erwarten. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Studie bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥2 CV-Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung initiiert (CANVAS-R). In dieser Studie wird unter anderem ein Wechsel der Dosierung von Canagliflozin untersucht. Patienten, die unter Behandlung mit 100 mg Canagliflozin weitere glykämische Kontrollen benötigen, können nach ermessen des Prüfarztes, einen Wechsel auf 300 mg Canagliflozin vollziehen. Die Ergebnisse sind Event getrieben und lassen sich nicht exakt vorhersagen. Mit ersten Ergebnissen wird gegen Ende 2017 gerechnet.

Schlussfolgerung:

Die Studie DIA3009 kann zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Studien zur Erweiterung der Evidenz zur fachinformationskonformen Anwendung von Canagliflozin sind initiiert.

Analysemethoden DIA3006

Für die Studie DIA3006 werden keine besonderen Analysemethoden für die Zielpopulation angewandt, da über 80% der Studienpopulation der Zielpopulation entsprechen und somit die Studienpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Beschreibung der für den Vergleich der Studienarme verwendeten Effektmaße

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des Odds Ratios (OR), des relativen Risikos (RR) sowie der absoluten Risikodifferenz (RD) zusammengefasst. Sollte in einem Behandlungsarm kein Ereignis aufgetreten sein (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR und des RR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu jeder Zellhäufigkeit in der Vierfeldertafel addiert. Falls in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis auftrat, wurde nur die RD berechnet (IQWiG, 2013d).

Kontinuierliche Endpunkte wurden durch ein gemischtes Modell (Repeated-Measures-Analyse (MMRM)) angepasst. Dieses Modell wurde vom IQWiG im Rahmen der Bewertung von Saxagliptin/Metformin akzeptiert (IQWiG, 2013e). Im vorliegenden Dossier wurde der Therapieeffekt durch die Mittelwertdifferenz zwischen den Vergleichsgruppen angegeben. Für die Bewertung der unerwünschten Ereignisse wurde neben den Effektschätzern OR, RR und RD zudem ein Cox Proportional Hazard Modell (adjustiert nach Antidiabetikum Stratum und Land) für die Zeit bis Eintritt eines Ereignisses angepasst.

Die prespezifizierte Analyse in der Studie DIA3009 war gemäß Absprache mit regulatorischen Behörden Last Observation Carried Forward (LOCF) und MMRM, welche alle beobachteten Daten berücksichtigt ohne dabei möglicherweise vorkommende Imputationen implementieren zu müssen. Die Überlegenheit von MMRM über LOCF wird in zunehmenden Maße anerkannt (Molenberghs und Kenward, 2007). MMRM beinhaltet die fixen, kategorischen Effekte der Behandlung, Stratifizierungsfaktoren, Visiten, Interaktionen durch Behandlung bei Visite, sowie kontinuierliche, fixe Kovarianzen der Baseline-Werte und Interaktionen durch Baseline bei Visite.

Die in diesem Dossier überwiegend dargestellt Analysemethode ist MMRM, wenn nicht anders angegeben. Daten für die deutsche Zielpopulation, dargestellt mit der Analysemethode LOCF; sind in Modul 5 enthalten (Janssen Research & Development, 2014b).

Weiter Methoden können den Statistical Analysis Plans (SAP) der Studien DIA3006 und DIA3009 (Janssen Research & Development, 2012b; Janssen Research & Development, 2012c) entnommen werden.

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.

Patientencharakteristika

Von den oben genannten Vorgaben zur Darstellung der Patientencharakteristika und der Studienergebnisse wurde nicht abgewichen.

Die Beschreibung der Studienpopulation und Darstellung der Ergebnisse der Studien erfolgt im Abschnitt 4.3.1.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der Patientenpopulation wurden folgende demographische und krankheitsspezifische Faktoren für die Einzelstudien zusammengefasst:

- Alter der Patienten zu Studienbeginn
- Geschlecht
- BMI (in kg/m²)
- Gewicht (in kg)
- HbA_{1c}-Ausgangswert (in %)
- Diabetes-Dauer
- Anzahl der Studienabbrecher

Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung (SD) dargestellt, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Patientenrelevanten Endpunkte

Entsprechend der vorliegenden Operationalisierung werden die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Es werden dabei die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler (SE) und entsprechende Mittelwertdifferenzen (MWD) bzw. Anteile berichtet. Zusätzlich zu den Anteilen wird für dichotome Zielvariablen das OR, das RR und die RD berechnet. Das OR wird jeweils zur Interpretation der Ergebnisse herangezogen. Für den Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienergebnisse addiert. Alle Effektmaße werden mit den jeweiligen Konfidenzintervallen dargestellt.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzen in der beschriebenen Indikation sind folgende patientenrelevante Endpunkte etabliert (IQWiG, 2009) 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 (gemessen am HbA_{1c})
  - Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA_{1c}) und den Hypoglykämien, Ausbleiben von Hypoglykämien bei Patienten mit einem Ausgangswert des HbA_{1c} von ≥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 Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQoL lite)
  - gemessen anhand des EuroQol-5D (EQ-5D)

Begründung für den Einschluss der Endpunkte:

Mortalität:

Die Gesamtmortalität wird im vorliegenden Dossier dargestellt und ausgewertet. Mortalität wird als patientenrelevant eingestuft.

Morbidität:

Hypoglykämien und HbA_{1c}:

Bei der blutzuckersenkenden Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus ist die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel (IQWiG, 2009). Wie oben ausgeführt, werden Hypoglykämien im vorliegenden Dossier in verschiedenen Operationalisierungen dargestellt. Es ist zu berücksichtigten, dass eine intensivierte Therapie zur Blutzuckersenkung ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien bewirken kann (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a; The ADVANCE Collaborative Group, 2008; Ismail-Beigi et al., 2010). Die geringere Hypoglykämierate einer Therapieoption könnte allein durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung erklärt werden und wäre nicht zwingend auf einen Effekt des Wirkstoffes zurückzuführen. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien auch zusammen mit dem Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) beurteilt und ein Zusatznutzen abgeleitet (herangezogene Methodik Tabelle 4-7). Der patientenrelevante Zusatznutzen lässt sich im Vergleich zu einem aktiven Komparator vor allem durch eine Verbesserung der Therapieverträglichkeit in Bezug auf die Hypoglykämie-Rate nachweisen. Im Rahmen der

Bewertung des Zusatznutzens wird die Wirkung auf den Parameter HbA_{1c} daher als nachrangig gegenüber der Wirkung auf die Hypoglykämie-Rate betrachtet.

Tabelle 4-7: Methodik zur gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) und Hypoglykämien (in Anlehnung an die Methodik im Nutzendossier von Dapagliflozin):

Ergebnisse für die Einzelendpunkte		**Ergebnisse der gemeinsamen Betrachtung**
Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})	**Hypoglykämie-Rate**	**Bewertung des Zusatznutzens**
Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen
Vorteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Vorteil	Nachteil	Kein Zusatznutzen
Kein Unterschied	Vorteil	Zusatznutzen
Kein Unterschied	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Kein Unterschied	Nachteil	Schaden
Nachteil	Vorteil	Kein Zusatznutzen
Nachteil	Kein Unterschied	Kein Zusatznutzen
Nachteil	Nachteil	Schaden

Die Information zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA_{1c}-Wertes wird als relevant erachtet, da es neben dem Maß der blutzuckersenkenden Wirkung der Therapie und zur Interpretation der Hypoglykämien, auch als Hinweis einer langfristigen Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden, herangezogen werden kann. Die Folgen mikroangiopathischer Komplikationen - vor allem Erblindung und Nierenversagen im Zuge diabetischer Retino- bzw. Nephropathie - hängen wesentlich von der Dauer des Typ-2-Diabetes-mellitus und dem Ausmaß der Hyperglykämie ab. Diabetische mikroangiopathische Folgeerkrankungen nehmen unter intensivierter Behandlung des HbA_{1c}s ab (Stratton et al., 2000). Der HbA_{1c} Wert gilt als zuverlässiger Marker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten 8 Wochen (irreversible Glykosilierung des Hämoglobins bei Überschreiten eines Grenzzuckerspiegels), der Nüchternblutzuckerwert als Marker für die basale Insulinproduktion (cave: nächtliche Hypoglykämien führen über Regelprozesse zu morgendlichen Hyperglykämien) und der postprandiale Blutzuckerwert als Messgröße für die Sensitivität (Reaktionsfähigkeit) der beta-Zellen des Pankreas.

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). Da der im peripheren Blut gemessene Blutzuckerwert starken

tageszeitabhängigen (zirkadianen) Schwankungen unterliegt, die Glykosilierung des Hämoglobins (HbA_{1c}) jedoch irreversibel und damit stabil ist, hat sich die HbA_{1c} als Standard zur Verlaufskontrolle etabliert. Die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Studie sowie andere epidemiologische Studien (z.B. VADT) konnten bestätigen, dass durch Senkung des HbA_{1c} das Auftreten von mikrovaskulären Ereignissen verringert wird (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998c). Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, gemessen am $HbA_{1c,}$ war dementsprechend auch der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien für Canagliflozin. Es soll an dieser Stelle hervorgehoben werden, dass Phase-III-Studien zu Antidiabetika in der Regel die HbA_{1c}-Kontrolle als primären Endpunkt verwenden. Im Fall von Canagliflozin ist dies in Abstimmung mit der EMA geschehen (EMA, 2013a; EMA, 2013b). Die Angaben zur HbA_{1c}-Senkung sollen zur Interpretation der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere der Hypoglykämien, herangezogen werden.

Im Folgenden wird zusätzlich die Gemeinsame Betrachtung „Erreichen des HbA_{1c}-Zielwerts (<6,5% / <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien“ dargestellt. Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie ist ein HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5%-7,5% empfehlenswert (BÄK et al., 2013), wenn dabei auch das Auftreten bedeutender Nebenwirkungen wie Hypoglykämien vermieden werden kann. Die NVL verweisen darauf, dass die Therapieziele individuell auf den Patienten abzustimmen sind, dabei aber auch der allgemeine Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen, Alter sowie das individuelle Hypoglykämierisiko betrachtet werden müssen (BÄK et al., 2013). Wie sich gezeigt hat, sind nicht alle derzeit in Deutschland verfügbaren Antidiabetika für die Erreichung dieses Therapiezieles geeignet (BÄK et al., 2013). Die Betrachtung des kombinierten Endpunktes hat gegenüber der Betrachtung der Hypoglykämiehäufigkeiten im Verhältnis zur HbA_{1c}-Senkung im Gruppenvergleich den Vorteil, dass so patientenindividuell das Erreichen des oben beschriebenen Therapiezieles bewertet werden kann.

Gewichtsveränderung:

Übergewicht stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung des Typ-2-Diabetes-mellitus, sowie für Sekundärkomplikationen dar, somit ist eine gewünschte Gewichtsreduktion durch vermehrte körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung Grundlage der Typ-2-Diabetestherapie (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Eine Gewichtsreduzierung wird deshalb für Diabetiker explizit in den Leitlinien empfohlen (BÄK et al., 2013).

Die meisten Menschen mit Typ-2-Diabetes-mellitus sind übergewichtig oder fettleibig (Sluik et al., 2011). In einem gemeinsamen Positionspapier fassen die ADA und die EASD die Bedeutung einer Gewichtsveränderung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus wie folgt zusammen: „Eine Gewichtsabnahme, die allein durch Diät oder mit zusätzlichen Medikamenten oder chirurgischen Eingriffen erreicht wird, verbessert die Glykämiekontrolle und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bereits eine geringe Gewichtsabnahme (5-10 %) trägt spürbar zur besseren Glucosekontrolle bei. Dementsprechend ist es empfehlenswert, ein Ziel für eine Gewichtsabnahme aufzustellen oder zumindest das Gewicht zu halten.“ Das Positionspapier weist darauf hin, dass manche anti-hyperglykämische Medikationen zu einer

Gewichtszunahme führen (z. B. Sulfonylharnstoffe und Insulin). „Dies kann die Marker für Insulinresistenz und kardiovaskuläres Risiko verschlechtern.“ (Inzucchi et al., 2012). Das genannte Positionspapier betont die Wichtigkeit, unnötige Gewichtszunahmen in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus durch optimale Auswahl der Medikation und durch Dosisfindung zu vermeiden (Inzucchi et al., 2012).

Verschiedene Untersuchungen bestätigen die Relevanz einer intendierten Gewichtsabnahme bei Typ-2-Diabetes-mellitus (Wing et al., 1987; Lean et al., 1990; Williamson et al., 2000; Anderson und Konz, 2001; Unick et al., 2011). In diesen Untersuchungen wurden Hinweise gefunden die nahelegen, dass eine Gewichtsreduktion mit einer verbesserten Lebenserwartung assoziiert sein kann. Dies kann vor allem eine kardiovaskulär- und diabetes-bedingte Sterblichkeit betreffen. Eine Gewichtsabnahme führt zu einer signifikanten Verbesserung bei wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (Serum-Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Blutglucose) (Anderson und Konz, 2001)]. Durch die Gewichtsreduktion wird die Glucose-Stoffwechsellage signifikant verbessert und mikrovaskuläre Komplikationen können vermieden werden (Unick et al., 2011).

Eine durch das Antidiabetikum induzierte therapeutische Gewichtsabnahme kann die Patienten motivieren und zu einem verbesserten Gesundheitszustand sowie zur Abnahme der Insulinresistenz beitragen. Gewichtszunahmen, die durch Antidiabetika hervorgerufen werden, könnten die Therapieadhärenz negativ beeinflussen und sich auf die Mitarbeit der Patienten auswirken. Nehmen die Patienten trotz einer Diät aufgrund der Medikamenteneinnahme zu, könnte das dazu führen, dass die Patienten ihre Diät aufgrund einer empfundenen Unwirksamkeit abbrechen und wieder in alte Ernährungsmuster zurückfallen. 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:

Typ-2-Diabetes-mellitus ist häufig mit hohem Blutdruck assoziiert (Chen et al., 2011; Basile, 2013; Wilke et al., 2013). Das ohnehin schon durch den Typ-2-Diabetes-mellitus sowie möglicherweise durch Übergewicht und fettreiche Ernährung bei vielen Diabetikern erhöhte kardiovaskuläre Risiko wird durch hohen Blutdruck noch weiter verstärkt. 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, 1998b; Adler et al., 2000). Eine begleitende Behandlung der Hypertonie wird in den deutschen Leitlinien zur Diabetes-Therapie daher explizit empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2013). Bereits moderate Absenkungen des systolischen Blutdrucks zwischen 2 und 5 mmHg senken signifikant die kardiovaskuläre Mortalität (Whelton et al., 2002). Die Senkung des Blutdrucks durch Canagliflozin könnte daher ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden sein. Die Blutdrucksenkung wird deshalb als

Surrogatendpunkt für das kardiovaskuläre Risiko in diesem Dossier mit berücksichtigt (siehe 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 werden. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da sowohl ein gelegentliches Auftreten höhergradiger unerwünschter Ereignisse als auch ein längerfristiges Vorhandensein niedriggradiger unerwünschter Ereignisse zu einer Verringerung der Therapieadhärenz und damit der therapeutischen Wirksamkeit führen können. Weiterhin können unerwünschte Ereignisse mit einer Reduktion der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit der Patienten assoziiert sein.

Alle in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft, da sie sowohl die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln als auch Therapieziele abbilden, die patientenrelevant sind. Darüber hinaus beschreiben sie die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz und spiegeln den Gesundheitszustand des Patienten wider. Zu diesem Ergebnis kommt auch das IQWiG, das die oben genannten Endpunkte als patientenrelevant einstuft (IQWiG, 2009). Insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien stellt ein wichtiges Therapieziel bei einer anti-hyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus dar.

Lebensqualität:

Im vorliegenden Dossier sollen die Fragebögen Short Form-36, Version 2 (SF-36v2) (acute), sowie IWQoL-lite, sowie EQ-5D zur Interpretation der Veränderung der Lebensqualität herangezogen werden.

Der SF-36 ist ein Patientenfragebogen, der mit 36 Fragen acht Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden). Aus diesen 8 Skalen werden 2 Faktorenscores (körperliche Gesundheit (Physical Component Summary (PCS)), psychische Gesundheit (Mental Component Summary (MCS))) gebildet, die im Weiteren als Summen-Scores bezeichnet werden. Jede der Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert für eine bessere physische Funktion bzw. besseres Wohlbefinden steht (Maruish, 2011).

Der IWQOL-Lite (Impact of Weight on Quality of Life-Lite) (Kolotkin et al., 2001; Kolotkin und Crosby, 2002) ist ein gewichtsspezifischer Fragebogen, bestehend aus 31 Fragen dazu wie das Körpergewicht sich auf das tägliche Leben auswirkt und wird vom Patienten selbst ausgefüllt. Er wird für spezifische Messungen über die Auswirkungen von Gewichtsveränderungen in 5 Domänen, physische Funktionen, Selbstwertgefühl,

Sexualleben, Belastbarkeit und das Arbeitsleben, verwendet (Kolotkin und Crosby, 2002). Ein publizierter Algorithmus wird verwendet um die Werte der einzelnen Domänen und des Gesamtwerts zu berechnen, die von 0 bis 100 reichen, wobei ein höherer Wert für besseres Wohlbefinden steht. Patienten mit einer Typ-2-Diabetes-mellitus sind anfällig für eine Gewichtszunahme, besonders in Verbindung mit einigen therapeutischen Interventionen, wie beispielsweise Sulfonylharnstoffen oder Insuline. Zusätzlich zeigen Forschungen im Bereich von patientenberichteten Endpunkten, dass Gewichtsveränderungen Einfluss auf das Wohlbefinden und die körperliche Gesundheit haben (Pi-Sunyer, 2009).

Der EuroQol-Fragebogen ist ein standardisiertes, nicht erkrankungsspezifisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Beschreibung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hensley et al., 2005). Der Fragebogen beinhaltet 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, Alltagsaktivitäten, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depressionen), die der Patient anhand von jeweils 3 Schweregraden bewerten soll. Zusätzlich wird der persönliche aktuelle Gesundheitszustand anhand einer visuellen Skala (VAS) beurteilt, wobei 0 das schlechteste und 100 das beste Ergebnis ist (Brooks, 1996).

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 Effekten[4] 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

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

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] 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 Heterogenität[6] 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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombinationstherapie mit Metformin wurden zwei Studien herangezogen, die unterschiedliche Vergleichstherapien hatten (DIA3009: Glimepiride, DIA3006: Sitagliptin).

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.

---

[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.*

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und ermöglichen Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Die Nutzenbewertung für Canagliflozin ermöglicht im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Meta-Analyse, so dass sich die durchgeführten **Sensitivitätsanalysen** nicht auf die Variation meta-analytischer Methodik (bei der Zusammenfassung von Resultaten aus mehreren Studien wie z.B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten) beziehen, sondern **auf die Untersuchung der Robustheit der Resultate der Einzelstudie im Hinblick auf methodische Variation.** Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen.

Die im Ergebnisteil verwendeten Sensitivitätsanalysen werden in 4.2.5.1 (Analysemethoden) genauer beschrieben.

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 Rahmen der Zulassungsstudien DIA3009 und DIA3006 und der Dossiererstellung hat Janssen-Cilag Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt von Canagliflozin über alle Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt. Die Identifikation möglicher Effektmodifikatoren erfolgt anhand von Interaktionstests. Ein p-Wert kleiner als 0,05 gilt (im Falle entgegengerichteter Effektschätzer) als Beleg für eine Effektmodifikation und führt dazu, dass Nutzenaussagen nur getrennt für die jeweiligen Subgruppenkategorien, nicht aber für die Gesamtpopulation getroffen werden.

Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 wurde als Hinweis für eine Effektmodifikation gewertet. Für den betreffenden Endpunkt wurden neben der Nutzenaussage für die Gesamtpopulation zusätzlich Aussagen für die Subpopulationen gemacht. Die Aussagesicherheit für einzelne Subgruppenkategorien konnten im Fall nicht signifikanter Ergebnisse in einzelnen Subgruppenkategorien bei einem signifikanten Gesamtergebnis heruntergestuft werden. Für Interaktionstests mit einem p-Wert ≥0,2 wurde der p-Wert des Interaktionstests dargestellt.

Das Studienprotokoll der Studien DIA3009 und DIA3006 sah Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt HbA_{1c}-Veränderung vor. Interaktionstests waren jedoch nicht vorgesehen. Diese wurden post hoc berechnet (Janssen Research & Development, 2014b; Janssen Research & Development, 2014a).

Für folgende Subgruppen werden die Ergebnisse für die Subgruppenkategorien separat dargestellt (DIA3009 und DIA3006):

Alter(<65 Jahre/ ≥65 Jahre):

Der Trennpunkt für die Subgruppenanalysen nach Alter wurde für erwachsene (<65 Jahre) und geriatrische (≥65 Jahre) Patienten gewählt. Geriatrische Patienten werden in der Regel ab einem Alter von 65 Jahren definiert (Hader C et al., 2004).

Geschlecht (männlich/ weiblich)

Schweregrad der Erkrankung:

Es wurden keine Subgruppenanalysen nach dem Schweregrad der Erkrankung durchgeführt. Typ-2-Diabetes-mellitus kann gemäß der deutschen Diabetes Gesellschaft in die folgenden Stadien eingeteilt werden (Kerner und Brückel, 2012):

- Normale Blutglucoseregulation,
- Gestörte Glucosetoleranz,

- Typ-2-Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird,
- Typ-2-Diabetiker, der Insulin zur Blutzuckerkontrolle benötigt
- Typ-1-Diabetiker, für den die äußere Insulinzufuhr lebensnotwendig ist.

Da die hier betrachtete Patientenpopulation vollständig der Gruppe „Typ-2 Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird“ zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht sinnvoll.

Zentrums- und Ländereffekte (Europa/ Nordamerika/ Mittel- und Südamerika/ andere):

Die Studie DIA3009 untersuchte 849 Patienten der Zielpopulation in 19 Ländern bzw. 157 Zentren (39 Zentren in acht europäischen Ländern, davon 4 Zentren in Deutschland). Die Studie DIA3006 untersuchte 1100 Patienten der Zielpopulation in 22 Ländern bzw. 169 Zentren (kein Zentrum in Deutschland). Im Rahmen der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung wird keine Überprüfung der Effekte nach Zentrum durchgeführt, da die Subgruppengröße zu klein ist, um valide statistische Aussagen treffen zu können. Im Mittel ergibt sich in der Studie DIA3009 eine Subgruppengröße von 5,4 Patienten/Zentrum und in der Studie DIA3006 eine Subgruppengröße von 6,5 Patienten/Zentrum. Eine Überprüfung der Effekte nach Land war ebenfalls nicht sinnvoll, da es zu große Schwankungen in den Patientenzahlen der teilnehmenden Ländern gab. In der Studie DIA3009 kam der Großteil der Patienten der Zielpopulation aus den USA (228 Patienten), gefolgt von Rumänien (80) und Indien (70). Die Länder mit den kleinsten Patientenzahlen waren Norwegen (13) und Costa Rica (1). In Deutschland nahmen 19 Patienten teil.

Der Überprüfung länderspezifischer Effekte wurde dennoch Rechnung getragen, indem Subgruppenanalysen nach Region (Europa/ Nordamerika/ Mittel- und Südamerika/ andere) durchgeführt wurden. Für die Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), Gewichtsveränderung, Blutdruck und unerwünschte Ereignisse wurden anhand der Q-Statistik die p-Werte der Interaktionstests dargestellt. Für den Endpunkt (symptomatische) Hypoglykämien wurde ein Cox Proportional Hazard Modell für die Zeit bis Progression einer symptomatischen Hypoglykämie mit den Parametern Behandlung, Region und Interaktionsparameter zwischen Behandlung und Region angepasst.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen nach Region wurden lediglich die Daten nach 104 Wochen betrachtet, da langfristige Effekte als relevanter erachtet werden.

Zusätzlich werden für die Studie DIA3009 (Glimepirid-Vergleich) noch folgende Subgruppen analysiert:

Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/ ≥2500 mg):

In der Studie DIA3009 wurden die Patienten mit Canagliflozin und Glimepirid jeweils in Kombination mit Metformin behandelt. Die Vorbehandlung mit Metformin musste dabei die maximale oder fast-maximale wirksame Dosis (im Protokoll spezifiziert mit 2.000 mg/täglich, oder bei nicht Tolerierbarkeit einer höheren Metformin Dosis mit 1.500 mg/täglich definiert)

erreicht haben. Die Patienten bekamen zu Baseline eine Metformin Dosis zwischen <1.500 mg und ≥2.500 mg. Patienten, die mehr als die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 3.000 mg erhielten wurden aus der Bewertung ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.2.5.1). Da in dem Nutzendossier zu Dapagliflozin (Vorgangsnummer 2012-12-15-D-045) bemängelt wurde, dass nicht die maximal tolerierbare Dosis von Metformin gegeben wurde, soll mit der Darstellung der Subgruppenanalyse „Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/ ≥2500 mg)“ gezeigt werden, dass die Metformin Dosierung zu Baseline weder einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit, noch auf das Ausmaß des Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombinationstherapie mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff in Kombinationstherapie mit Metformin hat. Aufgrund unzureichender Subgruppengrößen konnte eine Trennung bei einer Metformin Dosis von 3000 mg/täglich (<3000 mg/ ≥3000 mg) nicht durchgeführt werden (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Metformin Dosierung der Patienten (Zielpopulation) bei Einschluss in die Studie DIA3009

Tagesdosis (gesamt)	**Anzahl der Patienten im 100 mg Canagliflozin-Arm**	**Anzahl der Patienten im 300 mg Canagliflozin-Arm**	**Anzahl der Patienten im Glimepirid-Arm**
≥1500 bis <2000 mg	15	20	13
≥2000 bis <2500 mg	170	169	187
≥2500 bis <3000 mg	81	74	62
3000 mg	15	13	16

Die statistische Aussagekraft einer Subgruppenanalyse (Metformin Dosis zu Baseline <3000 mg/ ≥3000 mg) ist bei einer so kleinen Patientenzahl zu gering, um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Aus diesem Grund wurde die Subgruppen-Trennung bei 2500 mg Metformin durchgeführt.

Alter <55 Jahre und BMI ≥30 kg/m² / ≥55 Jahre oder BMI <30 kg/m²

Die Subgruppe „Alter <55 Jahre und BMI ≥30“ stellt in der Versorgung des Typ-2-Diabetes-mellitus eine Gruppe mit besonderer Versorgungsrelevanz dar. Diese Patienten haben aufgrund eines frühen Erkrankungsbeginns und der langen Diabetesdauer ein hohes Risiko für Folgeerkrankungen. Darüber hinaus wird das Risiko für Sekundärkomplikationen durch das Übergewicht und dem hiermit einhergehenden metabolischem Syndrom deutlich erhöht.

Für die Subgruppe „Alter <55 Jahre und BMI ≥30“ konnte gezeigt werden, dass besonders jüngere übergewichtige Patienten von einer Behandlung mit Canagliflozin profitieren. Dies ist dadurch zu erklären, dass Canagliflozin eine bessere Wirksamkeit bei Patienten mit normaler bzw. nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion besitzt (eGFR ≥60ml/min/1,73m^2) (EMA, 2013a). Da die Prävalenz für moderate bis schwere Nierenerkrankungen mit dem Alter steigt (Coresh et al., 2007), weisen vornehmlich jüngere Patienten eine gute

Nierenfunktion auf. Darüber hinaus ist der durch Canagliflozin induzierte Gewichtsverlust besonders bei übergewichtigen Patienten therapeutisch relevant. Übergewichtige Patienten neigen eher zu einer ausgeprägteren Insulinresistenz als normalgewichtige (Reaven, 1995), woraus sich eine bessere Wirksamkeit von *insulinunabhängigen* Wirkmechanismen (z.B. Canagliflozin) im Gegensatz zu Therapien auf Basis insulinabhängiger Wirkmechanismen (z.B. Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren) herleiten lässt. Canagliflozin könnte entscheidend zur Verbesserung dieser Faktoren beitragen.

Alle Subgruppenanalysen (DIA3009) basieren auf der primären Analysepopulation, d.h. die Daten sind im Glimepirid-Arm bezüglich Level 5 zensiert (siehe dazu „Analysemethoden“ in Abschnitt 4.2.5.1).

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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. 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 ist[11].

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

[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 ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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 untersuchen[12].

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 Kombinationstherapie mit Metformin, liegen für die primäre Fragestellung zwei direkt vergleichende Head-to-Head-Studien vor. Es 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 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
DIA3006	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Metformin+Canagliflozin 100 mg Metformin+Canagliflozin 300 mg Metformin+Placebo Metformin+Sitagliptin 100 mg
DIA3009	ja	ja	abgeschlossen	104 Wochen	Metformin+Canagliflozin 100 mg Metformin+Canagliflozin 300 mg Metformin+Glimepirid 1-8 mg
DIA1045	nein	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Metformin+Canagliflozin 300 mg Metformin+Canagliflozin 300 mg/Canagliflozin 150 mg Metformin+Canagliflozin 300 mg/Placebo Metformin+Placebo (jeweils±andere OAD)
DIA1047	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Metformin+Canagliflozin 300 mg Metformin+Placebo
DIA2001	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Metformin+Canagliflozin (diverse Dosierungen) Metformin+Sitagliptin Placebo
DIA2003	nein	ja	abgeschlossen	18 Wochen	Metformin+Canagliflozin 50 mg Metformin+Canagliflozin 150 mg Metformin+Placebo
DIA3004	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Vorbehandlung+Canagliflozin 100 mg Vorbehandlung+Canagliflozin 300 mg Vorbehandlung+Placebo

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
DIA3004 Verlängerungs-phase	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Vorbehandlung+ Canagliflozin 100 mg Vorbehandlung+ Canagliflozin 300 mg Vorbehandlung+Placebo
DIA3008	nein	ja	laufend	bis zu 9 Jahre	Vorbehandlung+Canagliflozin 100 mg Vorbehandlung+Canagliflozin 300 mg Vorbehandlung+Placebo
DIA3010	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	Vorbehandlung+Canagliflozin 100 mg Vorbehandlung+Canagliflozin 300 mg Vorbehandlung+Placebo
DIA3010 Verlängerungs-phase	ja	ja	laufend	78 Wochen	Vorbehandlung+ Canagliflozin 100 mg Vorbehandlung+ Canagliflozin 300 mg Vorbehandlung +Placebo
DIA3014	nein	ja	abgeschlossen	18 Wochen	Metformin±Sulfonylharnstoff + Canagliflozin 100 mg Metformin±Sulfonylharnstoff + Canagliflozin 300 mg Metformin±Sulfonylharnstoff +Placebo
TA-7284-06	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Vorbehandlung+ Canagliflozin 100 mg Vorbehandlung+ Canagliflozin 200 mg
TA-7284-07	nein	ja	abgeschlossen	2 Wochen	Canagliflozin 100 mg Canagliflozin 200 mg
CR012451	nein	ja	abgeschlossen	16 Tage	Canagliflozin 30 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 100 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 300 mg+Vorbehandlung, Canagliflozin 600 mg+Vorbehandlung, Placebo+Vorbehandlung

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
DIA4002	nein	ja	laufend	13 Wochen	Canagliflozin 100 mg + Vorbehandlung Canagliflozin 300 mg + Vorbehandlung Placebo + Vorbehandlung
DIA4003	nein	ja	laufend	156 Wochen	Canagliflozin 100 mg (Dosiserhöhung auf 300 mg nach Woche 13 möglich) + Vorbehandlung Placebo + Vorbehandlung
DIA1054	nein	ja	laufend	25 Wochen	Canagliflozin + Vorbehandlung Placebo + Vorbehandlung Vorbehandlung: Metformin mit oder ohne DPP-4-Inhibitor Initial werden 100 mg Canagliflozin gegeben. Es besteht die Möglichkeit einer Dosiserhöhung auf 300 mg nach der US Rezeptinformation (2013)
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)

OAD: orale Antidiabetika

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-9 ist auf dem Stand vom 10.01.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
DIA1045	Zu kurze Studiendauer, kein direkter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie oder der alternativen Vergleichstherapie, falsche Dosierung
DIA1047	Zu kurze Studiendauer, kein direkter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie oder der alternativen Vergleichstherapie
DIA2001	Zu kurze Studiendauer
DIA2003	Kein direkter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie oder der alternativen Vergleichstherapie, zu kurze Studiendauer, falsche Dosierung
DIA3004	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 eGFR ≥60ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥60ml/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 eGFR ≥60ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥60ml/min zugelassen. Die Patienten der Studie DIA3004 entsprechen somit nicht der Zielpopulation.
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 Vergleichstherapie (kein direkter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie oder der alternativen Vergleichstherapie)
DIA3010 Verlängerungsphase	Studie laufend. Es liegt kein Ergebnisbericht vor.
DIA3014	Zu kurze Studiendauer
TA-7284-06	Falsche Vergleichstherapie (kein direkter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie oder der alternativen Vergleichstherapie)
TA-7284-07	Studiendauer zu kurz
CR012451	Studiendauer zu kurz
DIA4002	Studiendauer zu kurz
DIA4003	Keine Ergebnisse verfügbar
DIA1054	Keine Ergebnisse verfügbar
DIA3011	Keine Ergebnisse verfügbar

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CrCl: Kreatininclearance; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

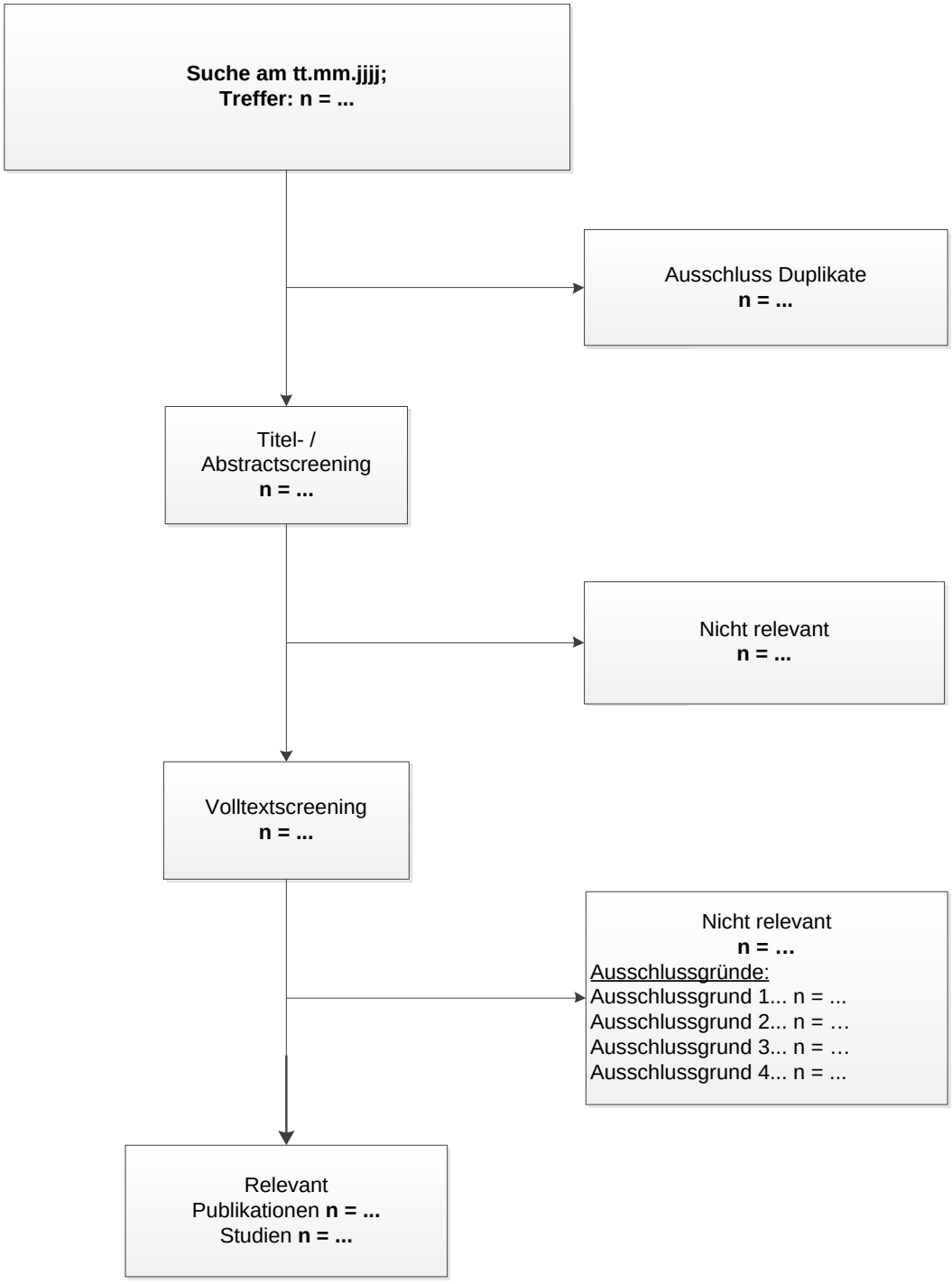


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 228 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Für die verbleibenden Publikationen wurden die Volltexte hinsichtlich der vorgegebenen Kriterien überprüft. Da beide den gesetzten Anforderungen entsprachen, ergab die bibliografische Literaturrecherche zwei relevante Publikationen.

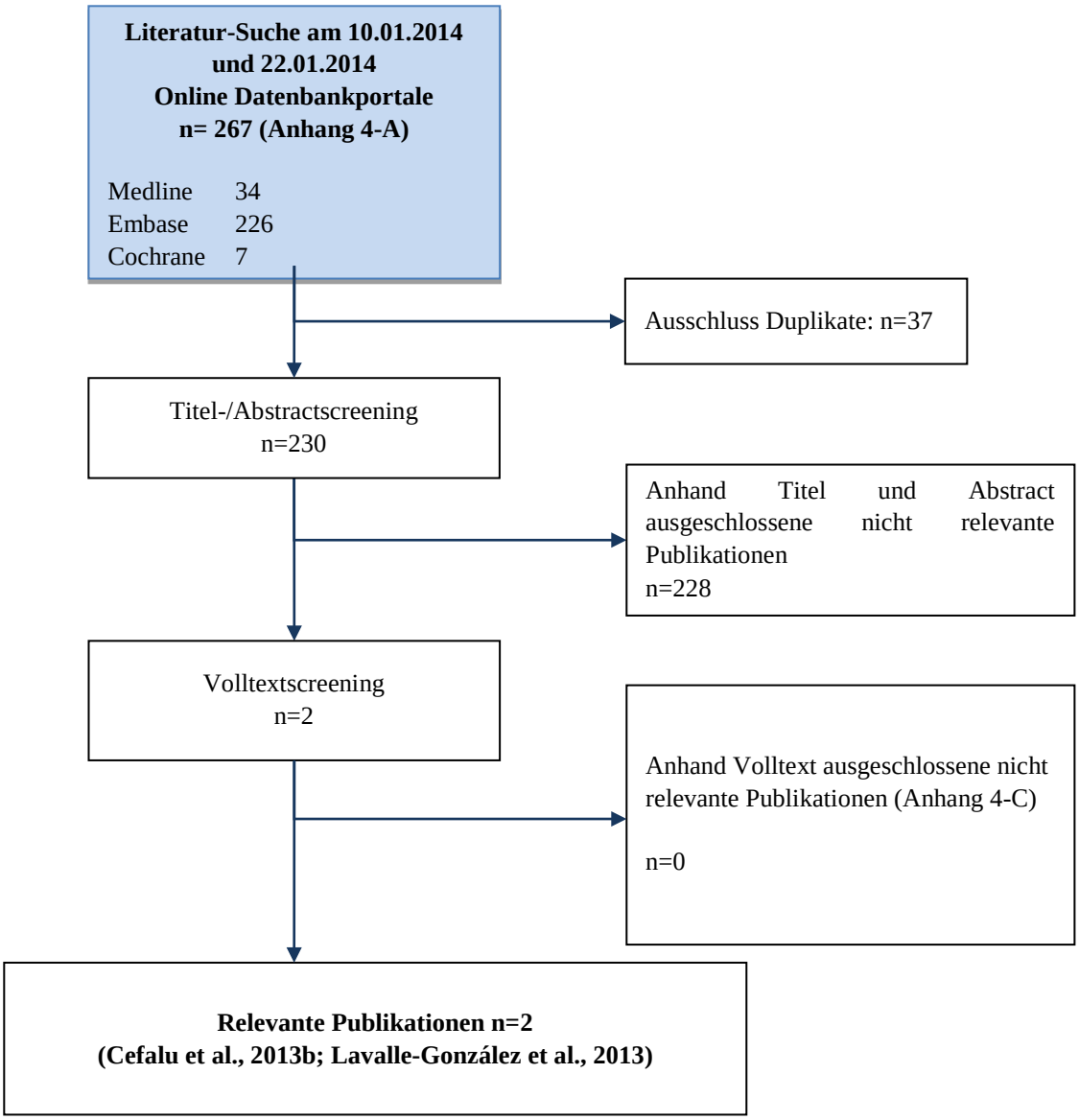


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-9) 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 4-11: 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)**
DIA3009	ClinicalTrials.gov [NCT00968812] (ClinicalTrials.gov, 2013b) ICTRP [EUCTR2009-009320-36-NO] (ICTRP, 2012c) EU CTR [2009-009320-36] (EU CTR, 2014a) PharmNet.Bund [2009-009320-36] (PharmNet.Bund, 2014)	ja	ja	abgeschlossen
DIA3006	ClinicalTrials.gov [NCT01106677] (ClinicalTrials.gov, 2013a) ICTRP [EUCTR2009-016525-34-LV], [NCT01106677] (ICTRP, 2012b; ICTRP, 2012a) EU CTR [2009-016525-34] (EU CTR, 2014b)	ja	ja	abgeschlossen
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 4-11 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 4-11 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-12: 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						
--						
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
DIA3009	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2012c)	ja (ICTRP, 2012c; ClinicalTrials.gov, 2013b; EU CTR, 2014a; PharmNet.Bund, 2014)	ja (Cefalu et al., 2013b)
Aktiv kontrolliert, alternative Vergleichstherapie						
DIA3006	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2012b)	ja (ICTRP, 2012b; ClinicalTrials.gov, 2013a; EU CTR, 2014b)	ja (Lavalle-González et al., 2013)

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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.

Tabelle 4-13: 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**
DIA3009	RCT, doppelblind, 3-armig, parallel	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie haben	Canagliflozin 100 mg (n= 483) Canagliflozin 300 mg (n= 485) Glimepirid (n= 484)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 104 Wochen	International 8/2009 – 12/2011	**Primäres Ziel:** Veränderung des HbA_{1c} (ausgehend vom Ausgangswert) nach 52 Wochen Behandlung **Weitere patientenrelevante Endpunkte:** -Gewichtsverände-rung -Hypoglykämien -Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks (ausgehend vom Ausgangswert) - Veränderung des Nüchternplasma-glucose (FPG (ausgehend vom Ausgangswert) -Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin

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**
DIA3006	RCT, doppelblind, aktiv und placebokontrolliert, 4-armig, parallel	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Mono-therapie haben	Canagliflozin 100 mg (n= 368) Canagliflozin 300 mg (n= 367) Sitagliptin 100 mg (n= 366) Placebo/Sitagliptin 100 mg (N=183)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 52 Wochen	International 4/2010 – 8/2012	**Primäres Ziel:** Veränderung des HbA_{1c} (ausgehend vom Ausgangswert) gegenüber Placebo nach 26 Wochen Behandlung **Weitere patientenrelevante Endpunkte:** nach 52 Wochen Behandlung gegenüber Sita-gliptin: -FPG -Körpergewicht -Anteil der Patienten mit HbA_{1c}<7% oder <6,5% - Nüchtern-plasmalipide - Systolischer und diastolischer Blutdruck -Zeit bis zur Notfallmedikation und Anteil an Patienten, die Notfallmedikation

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**
						erhalten - Nüchternmessung der Beta-Zell-Funktion

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Canagliflozin 100 mg**	**Canagliflozin 300 mg**	**Glimepirid/ Sitagliptin 100 mg**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
DIA3009	Canagliflozin 100 mg (oral, tägl. vor Frühstück)	Canagliflozin 300 mg (oral, tägl. vor Frühstück)	Glimepirid Startdosis 1 mg bis max. 6 mg bzw. 8 mg (oral, tägl. vor Frühstück)	**Vorbehandlungsphase:** Im Protokoll spezifizierte maximale Metformin Dosis oder nahezu maximale effektive Dosis: ≥2000 mg/Tag oder ≥1500 mg/Tag, wenn eine höhere Dosis nicht tolerierbar ist Die in den Einschlusskriterien vordefinierten Metformin Dosierungen vor Studienbeginn waren: (1) eine stabile Dosis ≥2000 mg/Tag bei einem HbA_{1c} von ≥7,0% und ≤9,5% beim Screening; (2) <2000 mg/Tag Metformin bei ≥7,5% und ≤10,0% beim Screening und; (3) eine stabile Dosis Metformin von ≥2000 mg/Tag bei einem HbA_{1c} von ≥6,5% und ≤9,0%; (4) <2000 mg/Tag Metformin in Kombination mit einem weiteren oralen Antidiabetikum (außer Thiazolidindion / Glitazon) bei einem HbA_{1c} von ≥6,5% und ≤9,0% Für Patienten mit einer im Protokoll spezifizierten Metformin Dosis: - Screening Periode mit optionaler Screening Visite (eine Woche vor Screening) und Screening Visite - einfachblinde Placebo Run-in-Periode von 2 Wochen Für Patienten mit einer Metformin Dosis, die unter der im Protokoll spezifizierten Dosis liegt: - Screening Periode mit optionaler Screening Visite (eine Woche vor Screening) und Screening Visite - Antidiabetikum-Anpassungs-Periode mit mindestens 2-wöchiger Metformin Dosis-Titrationsperiode und 10-wöchiger Metformin Dosis-

Studie	**Canagliflozin 100 mg**	**Canagliflozin 300 mg**	**Glimepirid/ Sitagliptin 100 mg**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
				Stabilisierungsperiode - einfachblinde Placebo-Run-in-Phase **<u>Doppelblinde Behandlungsphase</u>**: doppelblinde Behandlungsphase von 104 Wochen einschließlich einer 52-wöchigen doppelblinden Kernbehandlungsphase und einer 52-Wochen doppelblinden Extensionsbehandlungsperiode **<u>Nachbehandlungsphase</u>:** 30 Tage Follow-up-Phase
DIA3006	Canagliflozin 100 mg (oral, tägl. vor Frühstück)	Canagliflozin 300 mg (oral, tägl. vor Frühstück)	Sitagliptin 100 mg (oral, tägl. vor Frühstück)	**<u>Vorbehandlungsphase:</u>** Im Protokoll spezifizierte maximale Metformin Dosis oder nahezu maximale effektive Dosis: ≥2000 mg/Tag oder ≥1500 mg/Tag, wenn eine höhere Dosis nicht tolerierbar ist <u>Für Patienten mit einer im Protokoll spezifizierten Dosis von Metformin-IR-Monotherapie bei Screening</u>: - Screening Periode mit optionaler Screening Visite (eine Woche vor Screening) und Screening Visite - einfachblinde Placebo Run-in-Periode von 2 Wochen <u>Für Patienten mit einer Metformin XR Dosis oder mit einer Metformin IR Dosis, die unter der im Protokoll spezifizierten Dosis liegt, oder mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff</u>: - Screening Periode mit optionaler Screening Visite (eine Woche vor Screening) und Screening Visite - Antidiabetikum-Anpassungs-Periode mit Metformin-Titrationsperiode (bis zu 2 Wochen) und Metformin-Dosisstabilisierungs- bzw. SU-Wash-out-Periode (bis zu 8

Studie	**Canagliflozin 100 mg**	**Canagliflozin 300 mg**	**Glimepirid/ Sitagliptin 100 mg**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
				Wochen) von insgesamt bis zu 10 Wochen - einfachblinde Placebo-Run-in-Phase von 2 Wochen **<u>Doppelblinde Behandlungsphase</u>**: doppelblinde Behandlungsphase von 52 Wochen - Periode I: placebo- und aktiv kontrollierte doppelblinde Behandlungsperiode von 26 Wochen - Periode II: aktiv kontrollierte doppelblinde Behandlungsperiode von 26 Wochen **<u>Nachbehandlungsphase</u>:** 30 Tage Follow-up-Phase

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)**	**Geschlecht** **w /m (%)**	**BMI (kg/m²)** **Mittelwert (SD)**	**Gewicht (kg)** **Mittelwert (SD)**
DIA3009*					
Metformin+Canagliflozin 100 mg	478	56,2 (9,4)	48/52	31,0 (5,3)	86,9 (20,0)
Metformin+Canagliflozin 300 mg	474	55,6 (9,2)	50/50	31,2 (5,4)	86,7 (19,4)
Metformin+Glimepirid	473	56,1 (9,0)	45/55	31,0 (5,6)	86,7 (19,9)
DIA3009 im Anwendungsgebiet*					
Metformin+Canagliflozin 100 mg	282	55,9 (9,3)	48/52	31,4 (5,2)	88,6 (19,8)
Metformin+Canagliflozin 300 mg	276	55,9 (8,9)	54/46	30,9 (5,3)	86,5 (20,1)
Metformin+Glimepirid	280	56,2 (8,6)	47/53	31,3 (5,7)	88,1 (19,8)
DIA3006					
Metformin+Canagliflozin 100 mg	368	55,5 (9,4)	53/47	32,4 (6,4)	88,8 (22,2)
Metformin+Canagliflozin 300 mg	367	55,3 (9,2)	55/45	31,4 (6,3)	85,4 (20,9)
Metformin+Sitagliptin 100 mg	366	55,5 (9,6)	53/47	32,0 (6,1)	87,7 (21,6)

SD: Standardabweichung *Berücksichtigung der Patienten in der mITT Population, für die ≥1 eine Erhebung nach Baseline in HbA_{1c}

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2)

Studie **Gruppe**	**N**	**Baseline HbA_{1c} (%)** **Mittelwert (SD)**	**Diabetesdauer (Jahre)** **Mittelwert (SD)**	**Anzahl der Studienabbrecher n (%)**
DIA3009*				
Metformin+Canagliflozin 100 mg	478	7,8 (0,8)	6,5 (5,5)	140 (29,3)
Metformin+Canagliflozin 300 mg	474	7,8 (0,8)	6,8 (5,5)	162 (34,2)
Metformin+Glimepirid	473	7,8 (0,8)	6,5 (5,0)	168 (35,5)
DIA3009 im Anwendungsgebiet*				
Metformin+Canagliflozin 100 mg	282	7,8 (0,8)	5,9 (5,2)	77 (27,3)
Metformin+Canagliflozin 300 mg	276	7,8 (0,8)	6,8 (5,6)	97 (35,1)
Metformin+Glimepirid	280	7,8 (0,8)	6,3 (4,5)	102 (36,4)
DIA3006				
Metformin+Canagliflozin 100 mg	368	7,9 (0,9)	6,7 (5,4)	70 (19,0)
Metformin+Canagliflozin 300 mg	367	7,9 (0,9)	7,1 (5,4)	68 (18,5)
Metformin+Sitagliptin 100 mg	366	7,9 (0,9)	6,8 (5,2)	81 (22,1)

SD: Standardabweichung *Berücksichtigung der Patienten in der mITT Population, für die ≥1 eine Erhebung nach Baseline in HbA_{1c} vorlag

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.

DIA3009: Bei der Studie DIA3009 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den drei Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Glimepirid (Anfangsdosis 1 mg/Tag, Titrationsschritte: 2 mg, 4 mg, 6 mg und 8 mg, dabei ist in Abhängigkeit der nationalen Zulassung eine Maximaldosis von 6 oder 8 mg/Tag zugelassen, mittlere Maximaldosis 5,6 mg/Tag) jeweils in Kombination mit Metformin.

Es wurden erwachsene Frauen und Männer (18-80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes-mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker unter Behandlung mit Metformin (maximale Metformin Dosis oder nahezu maximale effektive Dosis: ≥2000 mg/Tag oder ≥1500 mg/Tag, wenn eine höhere Dosis nicht tolerierbar ist) zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert war.

Die Studie hatte eine zweiwöchige einfachblinde Run-in Phase mit Placebo, an die sich eine doppelblinde Behandlungsphase und eine doppelblinde Verlängerungsphase anschlossen. Die Dauer der Behandlungsphase und der Verlängerungsphase betrugen je 52 Wochen (Gesamtdauer 104 Wochen).

Die Untersuchungen wurden primär in Nordamerika und Europa durchgeführt (4 Zentren in Deutschland mit 19 Patienten [1,3%], 54 Zentren in Nordamerika mit insgesamt 483 Patienten [33%], 39 Zentren in Europa mit insgesamt 411 Patienten [28%] und 157 Zentren insgesamt).

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren für die Studienpopulation in allen drei Behandlungsarmen ähnlich. Bei den mittleren Werten für Gewicht (86,7-86,9 kg), Alter (55,6-56,2 Jahre), BMI (31,0-31,2 kg/m^2), HbA_{1c} (7,8%) und Diabetesdauer (6,5-6,8 Jahre) gab es keine bedeutsamen Unterschiede. Die Geschlechterverteilung (zwischen 45 und 50% weiblich) und die Anzahl der Studienabbrecher (29,3-35,5%) war ebenfalls in allen Behandlungsarmen ausgeglichen. Die demographischen Charakteristika der Zielpopulation waren ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen sehr ähnlich und unterschieden sich kaum von den Charakteristika der Studienpopulation.

Da die Studienpopulation nicht der deutschen Zielpopulation entspricht wurden **besondere Analysemethoden** angewandt (siehe Abschnitt Analysemethoden und Abschnitt 4.2.5.1), um dem deutschen Versorgungskontext bzgl. Zulassungsstatus bzw. Verfügbarkeit von Medikamenten zu entsprechen. Hinsichtlich demographischer und ethnischer Eigenschaften stimmt die Studienpopulation mit der deutschen Zulassungspopulation überein, so dass die Studienergebnisse der Zielpopulation übertragbar sind und somit auch für den deutschen Versorgungskontext gelten.

DIA3006: Bei der Studie DIA3006 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv und placebokontrollierte, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den vier Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg, Sitagliptin 100 mg und Placebo, jeweils in Kombination mit Metformin (Vortherapie mit einer stabilen Dosis von ≥2000 mg/Tag bzw. ≥1500 mg/Tag, wenn eine höhere Dosis

nicht tolerierbar ist, für mind. 8 Wochen vor Screening bei einem Screening HbA_{1c} von ≥7,0% und ≤10,5%). Im Rahmen dieses Dossiers werden nur die Canagliflozin- und der Sitagliptin-Arm betrachtet.

Es wurden erwachsene Frauen und Männer (18-80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes-mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker unter Behandlung mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert war.

Die Studie hatte eine zweiwöchige einfachblinde Run-in Phase mit Placebo, an die sich eine doppelblinde aktiv und placebokontrollierte Behandlungsphase und eine doppelblinde aktiv kontrollierte Verlängerungsphase anschlossen. Die Dauer der Behandlungsphase und der Verlängerungsphase betrugen je 26 Wochen (52 Wochen insgesamt).

Die Untersuchungen wurden primär in Nordamerika und Europa durchgeführt (kein Zentrum in Deutschland, 55 Zentren in Nordamerika, 40 Zentren in Europa, 169 Zentren insgesamt).

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika waren für die Studienpopulation in den drei betrachteten Behandlungsarmen ähnlich. Bei den mittleren Werten für Gewicht (85,4-88,8 kg), Alter (55,3-55,5 Jahre), BMI (31,4-32,4 kg/m^2), HbA_{1c} (7,9 %) und Diabetesdauer (6,7-7,1 Jahre) gab es keine bedeutsamen Unterschiede. Die Geschlechterverteilung (zwischen 53 und 55% weiblich) und die Anzahl der Studienabbrecher (19,0-22,1 %) war ebenfalls in allen Behandlungsarmen ausgeglichen.

Hinsichtlich demographischer und ethnischer Eigenschaften stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation des deutschen Versorgungskontextes überein. Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Für die Studie DIA3006 werden keine gesonderten Analysen für eine Zielpopulation dargestellt, da über 80% der Studienpopulation der Zielpopulation entsprechen und somit die Studienpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

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 Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DIA3009	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DIA3006	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie DIA3009 wurde eine Randomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Durch ein interactive voice/web response system (IVRS/IWRS) war eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1) gewährleistet. Ab der Randomisierung waren Patienten und Behandler über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen hinweg verblindet. Mittels einer double-dummy Technik wurde die Verblindung aufrechterhalten und konnte im Falle eines medizinischen Notfalls oder Schwangerschaft vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es zeigen sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Auch in der Studie DIA3006 wurde eine Randomisierung mit adäquat generierter Randomisierungssequenz durchgeführt. Eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1) wurde auch hier durch ein IVRS/IWRS gewährleistet. Über die gesamte Studiendauer von 52 Wochen hinweg waren Patienten und Behandler verblindet (ab Randomisierung). Die Verblindung wurde mittels double-dummy Technik aufrechterhalten und konnte im Falle eines medizinischen Notfalls oder Schwangerschaft vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte auch im Rahmen dieser Studie planmäßig und wie vorab definiert. Daher zeigen sich auch hier keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial.

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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hypoglykämien	Gewichtsver-änderung	Ausmaß der Blutzucker-kontrolle (HbA_{1c})	Gemeinsame Betrachtung der Blutzucker-kontrolle und der Hypogly-kämien	Unerwünschte Ereignisse
DIA3009	ja	ja	ja	nein	ja
DIA3006	ja	ja	ja	nein	ja

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	Mortalität	Blutdruck	Gesundheits-bezogene Lebensqualität
DIA3009	ja	ja	ja
DIA3006	ja	ja	ja

In den Abschnitten 4.3.1.3.2 und 4.3.1.3.4.2.2 wird das Auftreten von Hypoglykämien und das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA_{1c}) getrennt voneinander operationalisiert und beschrieben. Im Anschluss daran werden die beiden Endpunkte gemeinsam betrachtet (Abschnitt 4.3.1.3.2.3 und 4.4.2). Zusätzlich wird als zusammengesetzter Endpunkt das Erreichen des HbA_{1c}-Zielwerts (<6,5% / <7%) ohne Auftreten von symptomatischen bzw. symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien gebildet.

Verwendete Daten

DIA3009: Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse werden für die Zielpopulation, für die Canagliflozin zugelassen ist, sowie für drei Analysemethoden (siehe Abschnitt 4.2.5.1), dargestellt. Die Daten für die Zielpopulation wurden post hoc analysiert (Janssen Research & Development, 2014b).

DIA3006: Nicht im Studienbericht enthaltene Analysen (z.B. Subgruppenanalysen nach Region) wurden post hoc analysiert (Janssen Research & Development, 2014a).

4.3.1.3.1 Mortalität – 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 4-20: Operationalisierung von Mortalität

Studie	**Operationalisierung***
DIA3009	Gesamtrate der Todesfälle bis Woche 52 bzw. Woche 104
DIA3006	Gesamtrate der Todesfälle bis Woche 52

* Definition Operationalisierung: FDA guidance for industry, (FDA, 2008) und Studienbericht DIA3009 (Janssen Research & Development, 2012c) bzw. DIA3006 (Janssen Research & Development, 2012b)

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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**
DIA3009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DIA3006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität wird in den Studien DIA3009 und DIA3006 als niedrig eingeschätzt. Die Erfassung der Todesfälle erfolgte gemäß der Standards der Good Clinical Practice (GCP). Zu jedem Zeitpunkt der Erhebung waren die Endpunkterheber verblindet. Der Endpunkt Mortalität wurde in den Studien DIA3009 und DIA3006 bei Patienten im Rahmen des Safety Analysis Sets erhoben. Dieses schloss dieselben Patienten wie das modified Intent-to-Treat-Analysis-Set ein, d.h. Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation eingenommen haben. Jedoch konnte sich die Behandlungszuteilung zwischen den beiden Analyse Sets unterscheiden, da die Daten zur Sicherheit gemäß der vorherrschenden Behandlung (d.h. die Behandlung, der die Patienten die meiste Zeit ausgesetzt waren) erhoben wurden. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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 4-22: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie		**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA3009 52 Wo	Gesamt-mortalität	284	0 (0,0)	287	1 (0,3)	0,34 [0,01; 8,27] 0,5044	0,34 [0,01; 8,23] 0,5046	0,00 [-0,01; 0,01] 0,4782
DIA3009 104 Wo.	Gesamt-mortalität	284	3 (1,1)	286	1 (0,3)	3,04 [0,31;29,43] 0,3365	3,02 [0,32;28,87] 0,3370	0,01 [-0,01;0,02] 0,3126
		Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52 Wo	Gesamt-mortalität	278	2 (0,7)	287	1 (0,3)	2,07 [0,19;22,99] 0,5528	2,06 [0,19; 22,64] 0,5529	0,00 [-0,01; 0,02] 0,5462
DIA3009 104 Wo.	Gesamt-mortalität	277	2 (0,7)	286	1 (0,3)	2,07 [0,19;22,99] 0,5527	2,06 [0,19;22,64] 0,5529	0,00 [-0,01;0,02] 0,5461

KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse)

Studie		**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA3009 52 Wo.	Gesamt-mortalität	284	1 (0,4)	287	1 (0,3)	1,01 [0,06;16,24] 0,9941	1,01 [0,06;16,08] 0,9941	0,00 [-0,01;0,01] 0,9941
DIA3009 104 Wo.	Gesamt-mortalität	284	3 (1,1)	286	1 (0,3)	3,04 [0,31;29,43] 0,3365	3,02 [0,32;28,87] 0,3370	0,01 [-0,01;0,02] 0,3126
		Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52 Wo.	Gesamt-mortalität	278	2 (0,7)	287	1 (0,3)	2,07 [0,19;22,99] 0,5528	2,06 [0,19;22,64] 0,5529	0,00 [-0,01;0,02] 0,5462
DIA3009 104 Wo.	Gesamt-mortalität	277	2 (0,7)	286	1 (0,3)	2,07 [0,19;22,99] 0,5527	2,06 [0,19;22,64] 0,5529	0,00 [-0,01;0,02] 0,5461

KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Studie		**Metformin + Canagliflo-zin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA3009 52 Wo.	Gesamt-mortalität	284	0 (0,0)	287	1 (0,3)	0,34 [0,01; 8,27] 0,5044	0,34 [0,01; 8,23] 0,5046	0,00 [-0,01; 0,01] 0,4782
DIA3009 104 Wo.	Gesamt-mortalität	284	2 (0,7)	286	1 (0,3)	2,02 [0,18;22,42] 0,5665	2,01 [0,18;22,09] 0,5666	0,00 [-0,01;0,02] 0,5589
		Metformin + Canagliflo-zin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52 Wo.	Gesamt-mortalität	278	1 (0,4)	287	1 (0,3)	1,03 [0,06;16,59] 0,9820	1,03 [0,06; 16,42] 0,9820	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9820
DIA3009 104 Wo.	Gesamt-mortalität	277	1 (0,4)	286	1 (0,3)	1,03 [0,06;16,59] 0,9819	1,03 [0,06; 16,43] 0,9819	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9819

KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich)

Studie		**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA3006 52 Wo.	Gesamt-mortalität	368	0 (0,0)	366	1 (0,3)	0,33 [0,01;8,14] 0,4984	0,33 [0,01;8,11] 0,4985	-0,00 [-0,01;0,00] 0,4770
		Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				
DIA3006 52 Wo.	Gesamt-mortalität	367	1 (0,3)	366	1 (0,3)	1,00 [0,06;16,00] 0,9985	1,00 [0,06;15,88] 0,9985	-0,00 [-0,01;0,01] 0,9985

KI: Konfidenzintervall; ° eigene Berechnung.

In den Studien **DIA3009** und **DIA3006** zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Gesamtzahl der Todesfälle.

Dosiswechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie Canagliflozin(DIA3009):

In Tabelle 4-26 werden die 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen Canagliflozin für den Endpunkt Mortalität gegenübergestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p= 0,68).

Zwischen den beiden Dosierungen 100 mg und 300 mg sind somit keine klinisch relevanten Unterschiede zu erkennen.

Tabelle 4-26: Gegenüberstellung der 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen mit Canagliflozin für den Endpunkt Mortalität

	Canagliflozin 100 mg		**Canagliflozin 300 mg**		**Odds Ratio**
Studie	**Ereignisse**	**N**	**Ereignisse**	**N**	**M-H, Fixed, 95%-KI**
Mortalität					
DIA3009 104Wo	3	284	2	277	1,47 [0,24, 8,85]
Test for overall effect: Z = 0,42 (P = 0,68)					

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.

Da die beiden eingeschlossenen Studien zu Canagliflozin unterschiedliche Vergleichstherapien hatten (DIA3009: Glimepirid, DIA3006: Sitagliptin), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 Morbidität – RCT

4.3.1.3.2.1 Hypoglykämien – 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 4-27: Operationalisierung von Hypoglykämien

Studie	Operationalisierung*
DIA3009	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie bis Woche 52 bzw. Woche 104. Hypoglykämien wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben sowie auf einer separaten CRF-Seite erfasst: - alle Hypoglykämien: hypoglykämische Ereignisse, die im eCRF berichtet wurden, ungeachtet, ob die Kriterien einer dokumentierten Hypoglykämie (definiert durch gemessenen Blutzuckerwert ≤70 mg/dL [3,9 mmol/ L]), einer als schwer eingestuften Hypoglykämie oder einer symptomatischen Hypoglykämie erfüllt wurden. - schwere Hypoglykämien: hypoglykämische Ereignisse, bei denen Patienten die Hilfe einer anderen Person benötigten oder die in einen Anfall oder einen Bewusstseinsverlust resultierten. - symptomatische Hypoglykämien: hypoglykämische Ereignisse, basierend auf der Frage im CRF: „War die Hypoglykämie symptomatisch?“. - symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien: hypoglykämische Ereignisse, basierend auf der Frage im CRF: „War die Hypoglykämie symptomatisch?“, bei denen ein gemessener Blutzuckerwert ≤70 mg/dL [3,9 mmol/ L] dokumentiert wurde.
DIA3006	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie bis Woche 52. Hypoglykämien wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben sowie auf einer separaten CRF-Seite erfasst: - alle Hypoglykämien: hypoglykämische Ereignisse, die im eCRF berichtet wurden, ungeachtet, ob die Kriterien einer dokumentierten Hypoglykämie (definiert durch gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwert oder Plasmaglucosewert ≤70 mg/dL [3,9 mmol/ L]), einer als schwer eingestuften Hypoglykämie oder einer symptomatischen Hypoglykämie erfüllt wurden. - schwere Hypoglykämien: hypoglykämische Ereignisse, bei denen Patienten die Hilfe einer anderen Person benötigten oder die in einen Anfall oder einen Bewusstseinsverlust resultierten. - symptomatische Hypoglykämien: hypoglykämische Ereignisse, basierend auf der Frage im CRF: „War die Hypoglykämie symptomatisch?“ - symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien: hypoglykämische Ereignisse, basierend auf der Frage im CRF: „War die Hypoglykämie symptomatisch?“, bei denen ein gemessener Blutzuckerwert ≤70 mg/dL [3,9 mmol/ L] dokumentiert wurde.

* Definition Operationalisierung: FDA guidance for industry, (FDA, 2008) und Studienbericht DIA3009 (Janssen Research & Development, 2012c) bzw. DIA3006 (Janssen Research & Development, 2012b)

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien 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**
DIA3009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DIA3006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurde die Gesamtzahl an Hypoglykämien, dokumentierten Hypoglykämien (DIA3009: Blutzuckerwert ≤70 mg/dL; DIA3006: Blutzucker- oder Plasmaglucosewert ≤70 mg/dL) sowie die schweren Hypoglykämien berichtet. Der Endpunkt wurde mittels des modified Intent-To-Treat-Analysis-Sets ausgewertet, d.h. es wurden alle Patienten betrachtet, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Hypoglykämien als niedrig eingeschätzt.

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 4-29: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie	**Hypoglykämie**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA 3009 52Wo	alle	284	20 (7,0)	286	106 (37,1)	0,13 [0,08; 0,22] <0,0001	0,19 [0,12; 0,30] <0,0001	-0,30 [-0,36; -0,24] <0,0001
	schwer	284	1 (0,4)	286	9 (3,1)	0,11 [0,01; 0,86] 0,0359	0,11 [0,01; 0,88] 0,0371	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,0104
	sympto-matisch	284	13 (4,6)	286	91 (31,8)	0,10 [0,06; 0,19] <0,0001	0,14 [0,08; 0,25] <0,0001	-0,27 [-0,33; -0,21] <0,0001
	symptom. & dokum.	284	8 (2,8)	286	70 (24,5)	0,09 [0,04; 0,19] <0,0001	0,12 [0,06; 0,23] <0,0001	-0,22 [-0,27; -0,16] <0,0001
DIA 3009 104Wo	alle	284	27 (9,5)	286	111 (38,8)	0,17 [0,10; 0,26] <0,0001	0,24 [0,17; 0,36] <0,0001	-0,29 [-0,36; -0,23] <0,0001
	schwer	284	2 (0,7)	286	10 (3,5)	0,20 [0,04; 0,90] 0,0363	0,20 [0,04; 0,91] 0,0374	-0,03 [-0,05; 0,00] 0,0194
	sympto-matisch	284	18 (6,3)	286	98 (34,3)	0,13 [0,08; 0,22] <0,0001	0,18 [0,12; 0,30] <0,0001	-0,28 [-0,34; -0,22] <0,0001
	symptom. & dokum.	284	10 (3,5)	286	82 (28,7)	0,09 [0,05; 0,18] <0,0001	0,12 [0,07; 0,23] <0,0001	-0,25 [-0,31; -0,19] <0,0001
		Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA 3009 52Wo	alle	277	23 (8,3)	286	106 (37,1)	0,15 [0,09; 0,25] <0,0001	0,22 [0,15; 0,34] <0,0001	-0,29 [-0,35; -0,22] <0,0001
	schwer	277	3 (1,1)	286	9 (3,1)	0,34 [0,09; 1,26] 0,1056	0,34 [0,09; 1,26] 0,1068	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,0868
	sympto-matisch	277	15 (5,4)	286	91 (31,8)	0,12 [0,07; 0,22] <0,0001	0,17 [0,10; 0,29] <0,0001	-0,26 [-0,32; -0,20] <0,0001
	symptom. & dokum.	277	6 (2,2)	286	70 (24,5)	0,07 [0,03; 0,16] <0,0001	0,09 [0,04; 0,20] <0,0001	-0,22 [-0,28; -0,17] <0,0001
DIA 3009 104Wo	alle	277	31 (11,2)	286	111 (38,8)	0,20 [0,13; 0,31] <0,0001	0,29 [0,20; 0,41] <0,0001	-0,28 [-0,34; -0,21] <0,0001
	schwer	277	1 (0,4)	286	10 (3,5)	0,10 [0,01; 0,79] 0,0287	0,10 [0,01; 0,80] 0,0299	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,0061
	sympto-matisch	277	17 (6,1)	286	98 (34,3)	0,13 [0,07; 0,22] <0,0001	0,18 [0,11; 0,29] <0,0001	-0,28 [-0,34; -0,22] <0,0001
	symptom. & dokum.	277	7 (2,5)	286	82 (28,7)	0,06 [0,03; 0,14] <0,0001	0,09 [0,04; 0,19] <0,0001	-0,26 [-0,32; -0,21] <0,0001

KI: Konfidenzintervall; ° eigene Berechnung; Patienten, deren Hypoglykämie vor Woche 52 (bzw. Woche 104) eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication). Zensierung: nach letzter Medikationseinnahme (*end of medication*)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse)

Studie	**Hypoglykämie**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA 3009 52Wo	alle	284	20 (7,0)	286	117 (40,9)	0,11 [0,07; 0,18] <0,0001	0,17 [0,11; 0,27] <0,0001	-0,34 [-0,40; -0,27] <0,0001
	schwer	284	1 (0,4)	286	9 (3,1)	0,11 [0,01; 0,86] 0,0359	0,11 [0,01; 0,88] 0,0371	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,0104
	sympto-matisch	284	13 (4,6)	286	100 (35,0)	0,09 [0,05; 0,16] <0,0001	0,13 [0,08; 0,23] <0,0001	-0,30 [-0,36; -0,24] <0,0001
	symptom. & dokum.	284	8 (2,8)	286	80 (28,0)	0,07 [0,04; 0,16] <0,0001	0,10 [0,05; 0,20] <0,0001	-0,25 [-0,31; -0,20] <0,0001
DIA 3009 104Wo	alle	284	27 (9,5)	286	129 (45,1)	0,13 [0,08; 0,20] <0,0001	0,21 [0,14; 0,31] <0,0001	-0,36 [-0,42; -0,29] <0,0001
	schwer	284	2 (0,7)	286	10 (3,5)	0,20 [0,04; 0,90] 0,0363	0,20 [0,04; 0,91] 0,0374	-0,03 [-0,05; 0,00] 0,0194
	sympto-matisch	284	18 (6,3)	286	111 (38,8)	0,11 [0,06; 0,18] <0,0001	0,16 [0,10; 0,26] <0,0001	-0,32 [-0,39; -0,26] <0,0001
	symptom. & dokum.	284	10 (3,5)	286	96 (33,6)	0,07 [0,04; 0,14] <0,0001	0,10 [0,06; 0,20] <0,0001	-0,30 [-0,36; -0,24] <0,0001
		Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA 3009 52Wo	alle	277	23 (8,3)	286	117 (40,9)	0,13 [0,08; 0,21] <0,0001	0,20 [0,13; 0,31] <0,0001	-0,33 [-0,39; -0,26] <0,0001
	schwer	277	3 (1,1)	286	9 (3,1)	0,34 [0,09; 1,26] 0,1056	0,34 [0,09; 1,26] 0,1068	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,0868
	sympto-matisch	277	15 (5,4)	286	100 (35,0)	0,11 [0,06; 0,19] <0,0001	0,15 [0,09; 0,26] <0,0001	-0,30 [-0,36; -0,23] <0,0001
	symptom. & dokum.	277	6 (2,2)	286	80 (28,0)	0,06 [0,02; 0,13] <0,0001	0,08 [0,03; 0,17] <0,0001	-0,26 [-0,31; -0,20] <0,0001
DIA 3009 104Wo	alle	277	31 (11,2)	286	129 (45,1)	0,15 [0,10; 0,24] <0,0001	0,25 [0,17; 0,35] <0,0001	-0,34 [-0,41; -0,27] <0,0001
	schwer	277	1 (0,4)	286	10 (3,5)	0,10 [0,01; 0,79] 0,0287	0,10 [0,01; 0,80] 0,0299	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,0061
	sympto-matisch	277	17 (6,1)	286	111 (38,8)	0,10 [0,06; 0,18] <0,0001	0,16 [0,10; 0,26] <0,0001	-0,33 [-0,39; -0,26] <0,0001
	symptom. & dokum.	277	7 (2,5)	286	96 (33,6)	0,05 [0,02; 0,11] <0,0001	0,08 [0,04; 0,16] <0,0001	-0,31 [-0,37; -0,25] <0,0001

KI: Konfidenzintervall; ° eigene Berechnung; Patienten, deren Hypoglykämie vor Woche 52 (bzw. Woche 104) eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication). Zensierung: nach letzter Medikationseinnahme (*end of medication*)

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Studie	**Hypoglykämie**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA 3009 52Wo	alle	284	16 (5,6)	286	106 (37,1)	0,10 [0,06; 0,18] <0,0001	0,15 [0,09; 0,25] <0,0001	-0,31 [-0,38; -0,25] <0,0001
	schwer	284	1 (0,4)	286	9 (3,1)	0,11 [0,01; 0,86] 0,0359	0,11 [0,01; 0,88] 0,0371	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,0104
	sympto-matisch	284	10 (3,5)	286	91 (31,8)	0,08 [0,04; 0,15] <0,0001	0,11 [0,06; 0,21] <0,0001	-0,28 [-0,34; -0,22] <0,0001
	symptom. & dokum.	284	7 (2,5)	286	70 (24,5)	0,08 [0,04; 0,17] <0,0001	0,10 [0,05; 0,22] <0,0001	-0,22 [-0,27; -0,17] <0,0001
DIA 3009 104Wo	alle	284	19 (6,7)	286	111 (38,8)	0,11 [0,07; 0,19] <0,0001	0,17 [0,11; 0,27] <0,0001	-0,32 [-0,38; -0,26] <0,0001
	schwer	284	2 (0,7)	286	10 (3,5)	0,20 [0,04; 0,90] 0,0363	0,20 [0,04; 0,91] 0,0374	-0,03 [-0,05; 0,00] 0,0194
	sympto-matisch	284	12 (4,2)	286	98 (34,3)	0,08 [0,05; 0,16] <0,0001	0,12 [0,07; 0,22] <0,0001	-0,30 [-0,36; -0,24] <0,0001
	symptom. & dokum.	284	8 (2,8)	286	82 (28,7)	0,07 [0,03; 0,15] <0,0001	0,10 [0,05; 0,20] <0,0001	-0,26 [-0,31; -0,20] <0,0001
		Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA 3009 52Wo	alle	277	20 (7,2)	286	106 (37,1)	0,13 [0,08; 0,22] <0,0001	0,19 [0,12; 0,31] <0,0001	-0,30 [-0,36; -0,23] <0,0001
	schwer	277	2 (0,7)	286	9 (3,1)	0,22 [0,05; 1,05] 0,0570	0,23 [0,05; 1,05] 0,0582	-0,02 [-0,05; 0,00] 0,0351
	sympto-matisch	277	14 (5,1)	286	91 (31,8)	0,11 [0,06; 0,21] <0,0001	0,16 [0,09; 0,27] <0,0001	-0,27 [-0,33; -0,21] <0,0001
	symptom. & dokum.	277	6 (2,2)	286	70 (24,5)	0,07 [0,03; 0,16] <0,0001	0,09 [0,04; 0,20] <0,0001	-0,22 [-0,28; -0,17] <0,0001
DIA 3009 104Wo	alle	277	23 (8,3)	286	111 (38,8)	0,14 [0,09; 0,23] <0,0001	0,21 [0,14; 0,32] <0,0001	-0,31 [-0,37; -0,24] <0,0001
	schwer	277	1 (0,4)	286	10 (3,5)	0,10 [0,01; 0,79] 0,0287	0,10 [0,01; 0,80] 0,0299	-0,03 [-0,05; -0,01] 0,0061
	sympto-matisch	277	14 (5,1)	286	98 (34,3)	0,10 [0,06; 0,18] <0,0001	0,15 [0,09; 0,25] <0,0001	-0,29 [-0,35; -0,23] <0,0001
	symptom. & dokum.	277	6 (2,2)	286	82 (28,7)	0,06 [0,02; 0,13] <0,0001	0,08 [0,03; 0,17] <0,0001	-0,27 [-0,32; -0,21] <0,0001

KI: Konfidenzintervall; ° eigene Berechnung; Patienten, deren Hypoglykämie vor Woche 52 (bzw. Woche 104) eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication). Zensierung: nach letzter Medikationseinnahme (*end of medication*)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Hypoglykämie**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA-3006-52Wo	alle	368	31 (8,4)	365	24 (6,6)	1,31 [0,75; 2,27] 0,3433	1,28 [0,77; 2,14] 0,3437	0,02 [-0,02; 0,06] 0,3417
	schwer	368	1 (0,3)	365	1 (0,3)	0,99[0,06;15,92] 0,9954	0,99 [0,06;15,80] 0,9954	0,00 [-0,01;0,01] 0,9954
	sympto-matisch	368	16 (4,3)	365	19 (5,2)	0,83 [0,42;1,64] 0,5866	0,84 [0,44; 1,60] 0,5867	-0,01[-0,04;0,02] 0,5862
	symptom. & dokum.	368	10 (2,7)	365	9 (2,5)	1,10 [0,44; 2,75] 0,8303	1,10 [0,45; 2,68] 0,8303	0,00 [-0,02; 0,03] 0,8302
		Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				
DIA-3006-52Wo	alle	367	32 (8,7)	365	24 (6,6)	1,36 [0,78; 2,35] 0,2767	1,33 [0,80; 2,21] 0,2772	0,02 [-0,02; 0,06] 0,2746
	schwer	367	0 (0,0)	365	1 (0,3)	0,33 [0,01; 8,14] 0,4984	0,33 [0,01; 8,11] 0,4985	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4769
	sympto-matisch	367	19 (5,2)	365	19 (5,2)	0,99 [0,52; 1,91] 0,9862	0,99 [0,54; 1,85] 0,9862	0,00 [-0,03; 0,03] 0,9862
	symptom. & dokum.	367	12 (3,3)	365	9 (2,5)	1,34 [0,56; 3,21] 0,5160	1,33 [0,57; 3,11] 0,5162	0,01 [-0,02; 0,03] 0,5144

KI: Konfidenzintervall; ° eigene Berechnung; Patienten, deren Hypoglykämie vor Woche 52 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication). Zensierung: nach letzter Medikationseinnahme (*end of medication*)

Die primäre Analyse zeigt in der Studie **DIA3009** sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen für den Endpunkt Gesamtzahl der Hypoglykämien sowie für die schweren, die symptomatischen und die symptomatischen dokumentierten Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 100 mg gegenüber der Behandlung mit Metformin+Glimepirid. Auch in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg zeigt sich dieser signifikante Unterschied durchgehend sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen gegenüber der Vergleichstherapie. Lediglich bei den schweren Hypoglykämien ist der Unterschied nach 52 Wochen nur tendenziell zu beobachten, das Ergebnis ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Die unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse bestätigen die Beobachtungen aus der Primären Analyse.

Die Studie **DIA3006** zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf das Auftreten von Hypoglykämien (Gesamtzahl der Hypoglykämien sowie für die schweren, die symptomatischen und die symptomatischen dokumentierten Hypoglykämien) zwischen den Behandlungsgruppen Metformin+Canagliflozin 100 mg und Metformin+Sitagliptin 100 mg bzw. Metformin+Canagliflozin 300 mg und Metformin+Sitagliptin 100 mg.

Es stellt sich die Frage, ob die gezeigten Unterschiede hinsichtlich Hypoglykämien auf unterschiedliche HbA_{1c}-Kurvenverläufe (J-Kurven-Verlauf bei Glimepirid) oder auf das angewandte Titrationsschema bei Glimepirid (mit teilweise 2 mg-Schritten) zurückzuführen sind. Aus den folgenden Analysen zeigt sich, dass dies nicht der Fall ist, sondern die Hypoglykämien tatsächlich auf Unterschiede in den Medikamenten zurückzuführen sind.

Adressierung potentiell abweichender HbA_{1c}-Verläufe (DIA3009):

Es soll gezeigt werden, dass das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien im Glimepirid Behandlungs-Arm in der Studie DIA3009 (Canagliflozin vs. Glimepirid jeweils in Kombination mit Metformin) nicht allein auf den J-Kurven Effekt zurückzuführen ist, sondern dass auch im gesamten Studienverlauf eine erhöhte Hypoglykämierate unter Glimepirid in Vergleich zu Canagliflozin zu beobachten war.

Zunächst wird der HbA_{1c}-Verlauf über die Gesamtstudiendauer von 104 Wochen betrachtet (Abbildung 4-3).

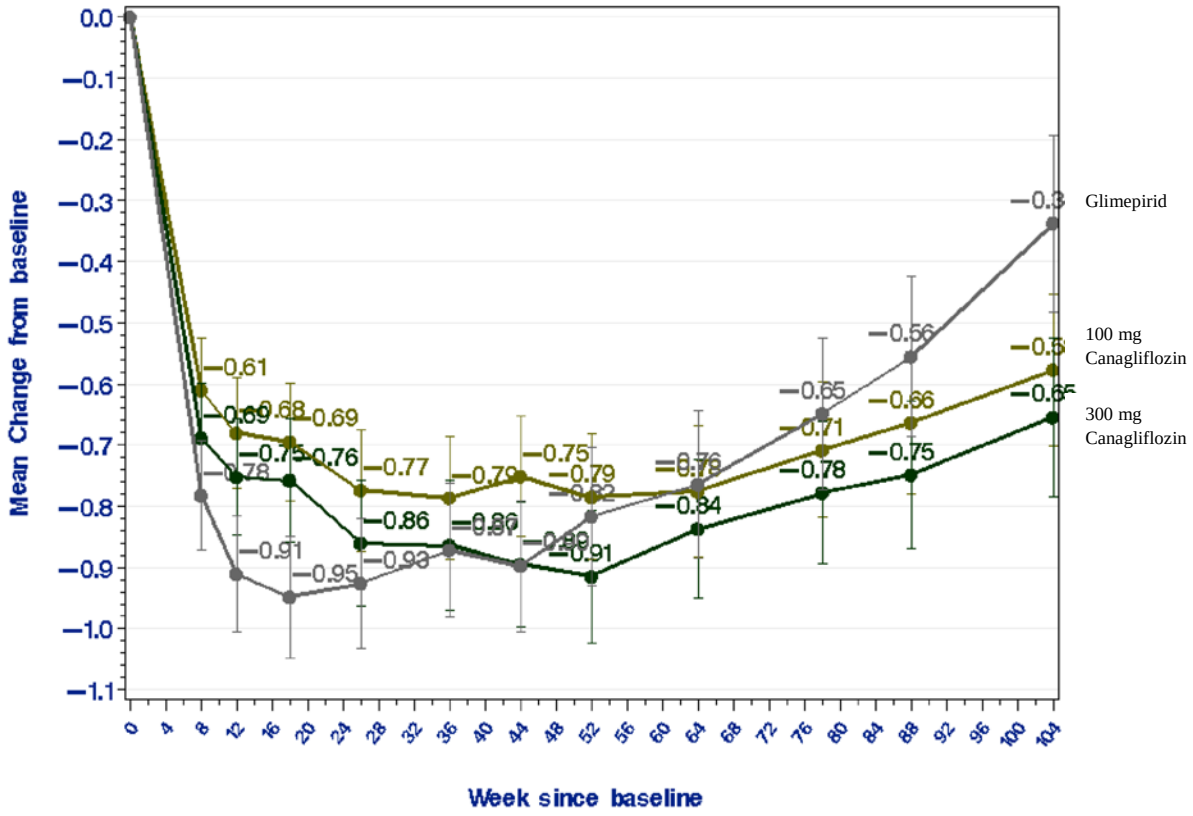
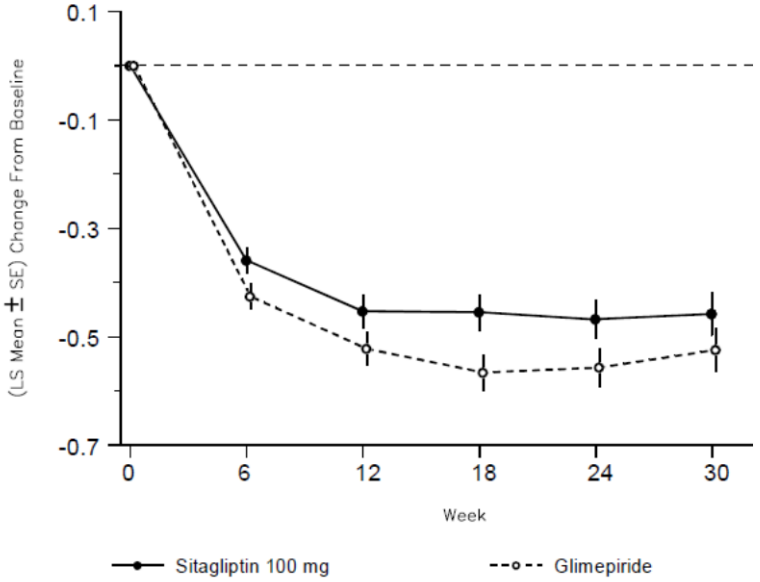


Abbildung 4-3: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes im Verlauf der Studie DIA3009 relativ zum Ausgangswert.

Die Studie DIA3009 zeigte eine stärkere anfängliche Blutzuckersenkung von Glimepirid im Vergleich zu Canagliflozin in den 100 mg und 300 mg Dosierungen, mit einem maximalen Unterschied nach einer Behandlungszeit von 18 Wochen (Abbildung 4-3). Dies war auch bei den entsprechenden Sulfonylharnstoff-Vergleichsstudien von Sitagliptin und Linagliptin zu beobachten (vgl. Abbildung 4-4 (Sitagliptin) und Abbildung 4-5 (Linagliptin), entnommen aus den entsprechenden IQWiG-Berichten (IQWiG, 2012; IQWiG, 2013a)).

Die HbA_{1c}-Verläufe von Canagliflozin und Sitagliptin (Abbildung 4-3, Abbildung 4-4,) gegenüber dem HbA_{1c}-Verlauf von Glimepirid zeigen im Gegensatz zu Linagliptin vs. Glimepirid (dort sind die Abstände zwischen dem Glimepirid- und Linagliptin-HbA_{1c}-Verläufen deutlich größer als bei Sitagliptin und Canagliflozin) vergleichbare Differenzen. Das IQWiG hat aus den bei Sitagliptin gefundenen Differenzen gefolgert, dass dort keine unterschiedlichen Therapiestrategien vorhanden sind und damit die beobachteten Effekte tatsächlich auf die Medikamente zurückzuführen sind. Auch bei Canagliflozin ergeben sich demnach keine Hinweise auf einen erheblichen Einfluss der potentiell unterschiedlichen Therapien; die Ergebnisse sind auf die Unterschiede in den Medikamenten zurückzuführen.



Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardfehler der Änderungen geschätzt nach der Methode der kleinsten Quadrate, wobei fehlende Werte durch die letzte vorhandene Messung ersetzt wurden (last observation carried forward)

Abbildung 4-4: Verlauf der Änderungen des HbA_{1c} Werts in der Studie P803 nach der Randomisierung (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin, Full Analysis Set, LOCF) (IQWiG, 2013a)

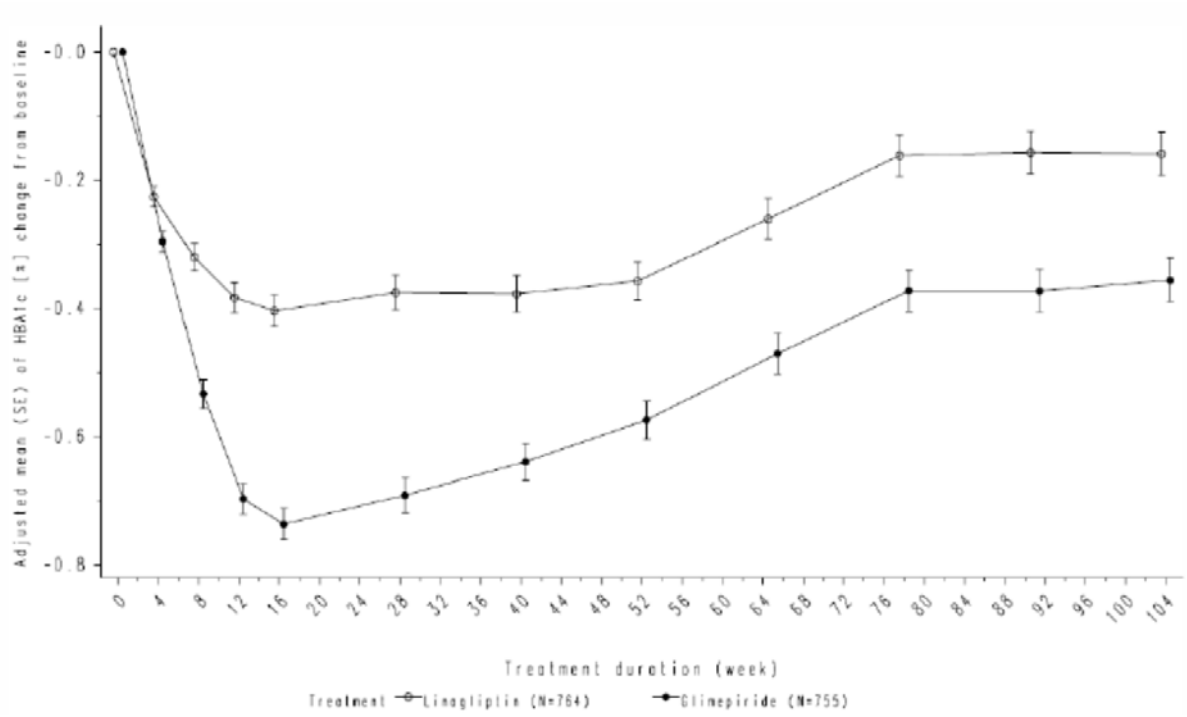
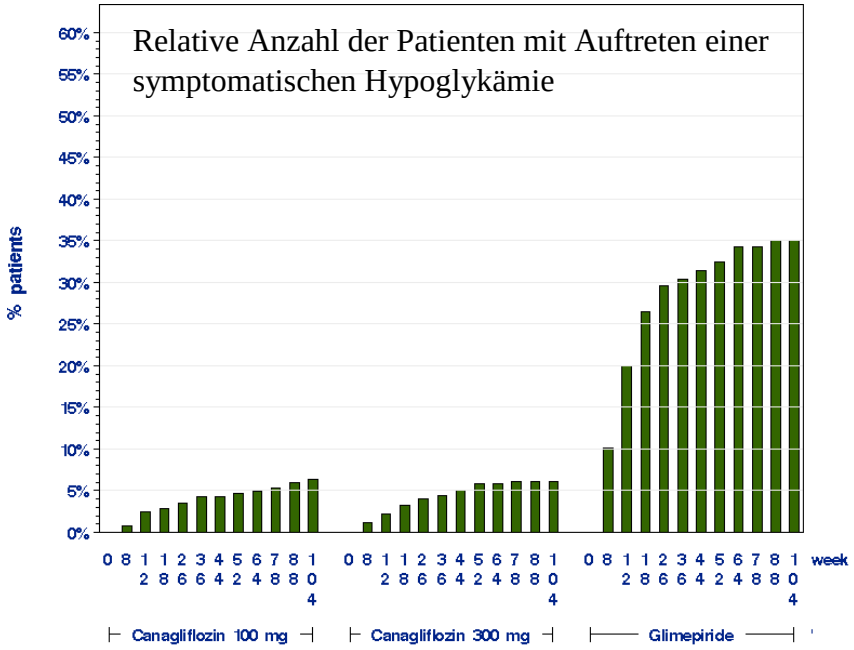


Abbildung 4-5: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (adjustierter Mittelwert) über die Dauer der Studie 1218.20 (Linagliptin + Metformin vs. Glimepirid+Metformin, Full Analysis Set, LOCF) (IQWiG, 2012)Mittelwert adjustiert nach HbA_{1c}-Wert ab Studienbeginn, Behandlung, Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika, Zufallsfehler.

A



B

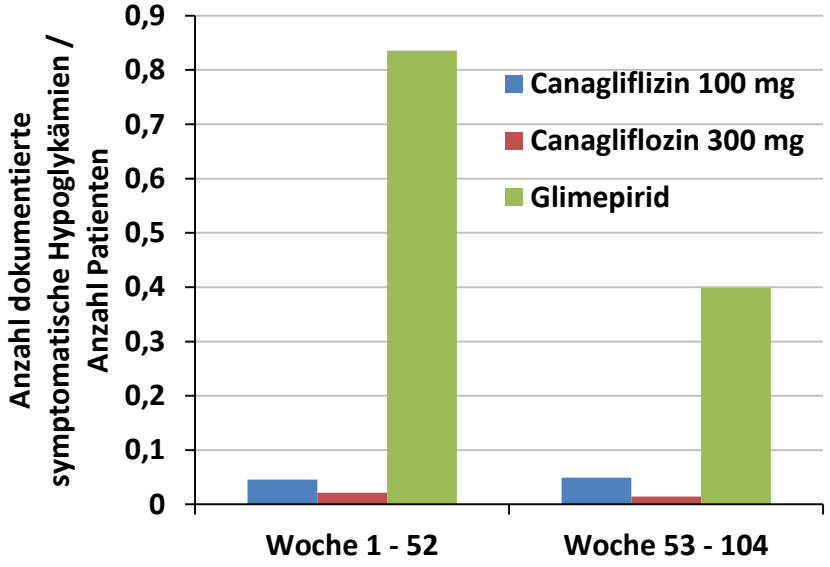


Abbildung 4-6: Auftreten symptomatischer Hypoglykämien. A Relative Anzahl der Patienten mit Auftreten einer symptomatischen Hypoglykämie während der Studie DIA3009 über 104 Wochen. B Anzahl der dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien pro an der Studie DIA3009 teilnehmenden Patienten für das erste und das zweite Behandlungsjahr (52 und 104 Wochen).

Weiterhin wurde die Anzahl der während der Studie DIA3009 beobachteten dokumentierten und symptomatischen Hypoglykämien pro teilnehmenden Patienten für Canagliflozin in den 100 mg und 300 mg Dosierungen, sowie für Glimepirid ausgewertet (Abbildung 4-6). Die Analyse zeigte, dass auch im zweiten Behandlungsjahr (Woche 53 bis 104) die Hypoglykämierate unter Glimepirid wesentlich höher war als unter Canagliflozin (~8,1 mal höher im Vergleich zu 100 mg Canagliflozin und ~27,6 mal höher im Vergleich zu 300 mg Canagliflozin). Die höhere Hypoglykämierate im Glimepirid Behandlungs-Arm ist somit nicht auf den J-Kurven Effekt zurück zu führen. Es zeigten sich keine Hinweise auf einen erheblichen Einfluss der unterschiedlichen Therapiestrategien auf die erhöhte Hypoglykämierate unter Glimepirid.

Adressierung des Glimepirid-Titrationsschemas (DIA3009):

Laut der deutschen Fachinformation von Glimepirid (Fachinformation Glimepirid 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juli, 2013) beträgt die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1 – 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

In der Studie DIA3009 betrug die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag. Anschließend konnte Glimepirid auf 2 mg pro Tag erhöht werden. Falls die Stoffwechseleinstellung nicht zufriedenstellend war, wurde die Dosis in 2 mg-Schritten weiter erhöht (4 mg, 6 mg, 8 mg). Das Titrationsschema von Glimepirid (1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg) verzerrt das Ergebnis nicht und entspricht der vom G-BA in der Nutzenbewertung von Vildagliptin als zulassungskonform bestätigten Gabe. Patienten, die mehr als 6 mg Glimepirid erhielten wurden in der Primären Analyse und in der Sensitivitätsanalyse (siehe Analysemethoden in Abschnitt 4.2.5.1) ausgeschlossen. Die Gabe von Glimepirid in 2 mg Titrationsschritten wurde vom G-BA in seinem Beschluss über die Nutzenbewertung zu Vildagliptin als zulassungskonform bestätigt (G-BA, 2013c).

Um zu zeigen, dass die Hypoglykämien unter Glimepirid Behandlung nicht verstärkt durch die 2 mg-Titrationsschritte (z.B. von Level 2 nach Level 3) ausgelöst worden sind, wurde eine Kaplan-Meier Kurve für die deutsche Zielpopulation (Primäre Analyse - Patienten mit einer Glimepirid Dosis von >6 mg wurden zensiert) erstellt. In dieser Kurve wird die Zeit bis zur ersten Hypoglykämie in Relation zur Glimepirid Dosis dargestellt (Abbildung 4-7).

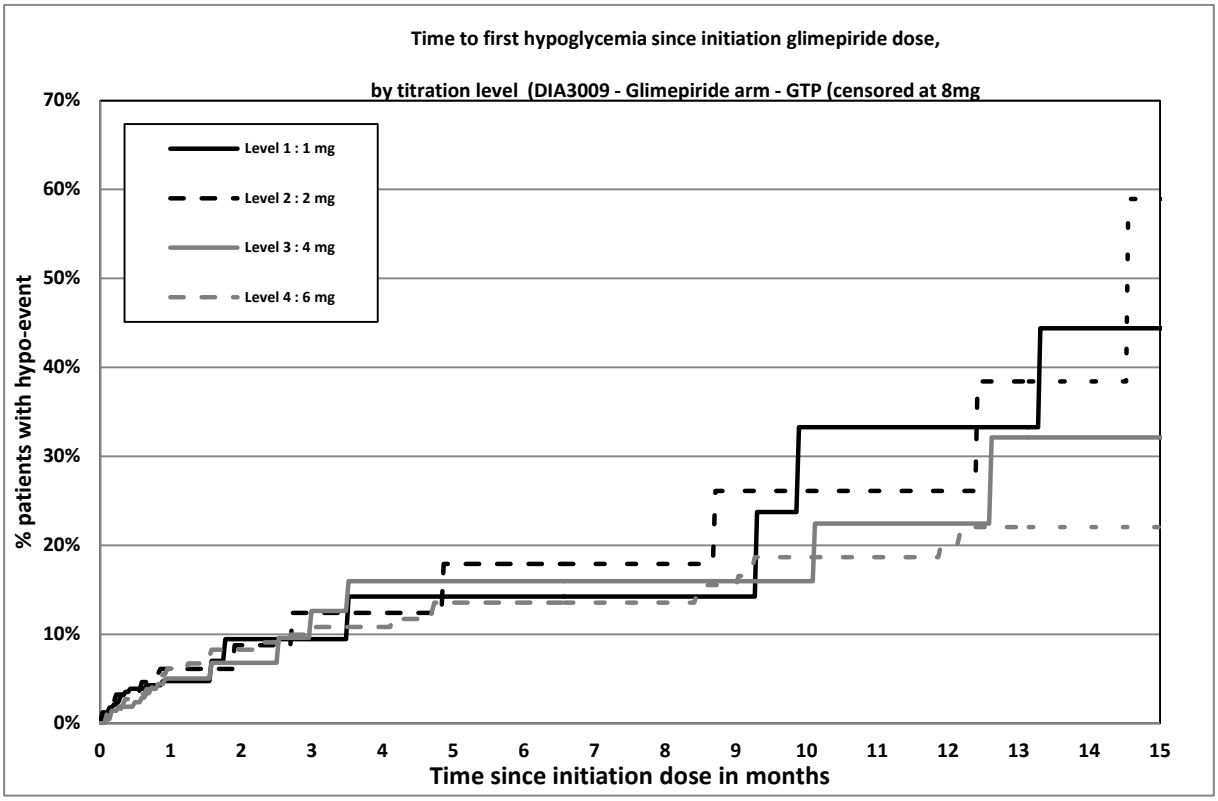


Abbildung 4-7: Auftreten der ersten Hypoglykämie seit Initiierung der Glimepirid Dosis nach Titrationsstufe (DIA3009, Primäre Analyse Patienten mit einer Glimepirid Dosis von >6 mg wurden zensiert)

Wie in Abbildung 4-7 ersichtlich, treten die ersten hypoglykämischen Ereignisse der Glimepirid- Patienten bereits ab einer Dosierung von 1-2 mg (Level 1 bzw. 2) auf. Die anschließenden 2 mg-Schritte (möglicher Wechsel in Level 3 [4 mg] und Level 4 [6 mg]) führen nicht zu einer erhöhten Hypoglykämierate (definiert als 1. Hypoglykämie nach Eintritt in das jeweilige Level) im Vergleich zu 1 mg-Schritten Anwendung. Vielmehr zeigt Abbildung 4-7, dass der zeitliche Verlauf des Auftretens der Hypoglykämien nach Wechsel in die nächste Titrationsstufe in allen Stufen sehr ähnlich ist und die Hypoglykämien zu einem erheblichen Teil erst sehr spät nach Eintritt in das jeweilige Level auftreten.

Es zeigt sich somit kein Hinweis auf einen erheblichen Einfluss der unterschiedlichen Titrationsschritte von Glimepirid auf eine erhöhte Hypoglykämierate. Deutlich ersichtlich ist, dass das Auftreten der ersten Hypoglykämien bei den Patienten nach Auftitrierung von Glimepirid bis zu 6 mg/Tag unabhängig von der jeweiligen Dosierung ist (Abbildung 4-8). Dies bedeutet, dass unabhängig welche Glimepirid Dosierung der Patient erhält (1-6 mg/Tag) bei ca. 14% der mit Glimepirid-behandelten Patienten nach 120 Tagen (17 Wochen) ein erstes hypoglykämisches Ereignis beobachtet werden konnte.

Schwere Hypoglykämien traten unter Glimepirid deutlich häufiger auf als in den Canagliflozin Therapiearmen. Im Gegensatz zu Glimepirid traten schwere Hypoglykämien in

den Canagliflozin Therapiearmen lediglich in den ersten 5 Monaten auf. Bei Glimepirid treten schwere Hypoglykämien während des gesamten Therapieverlaufes auf.

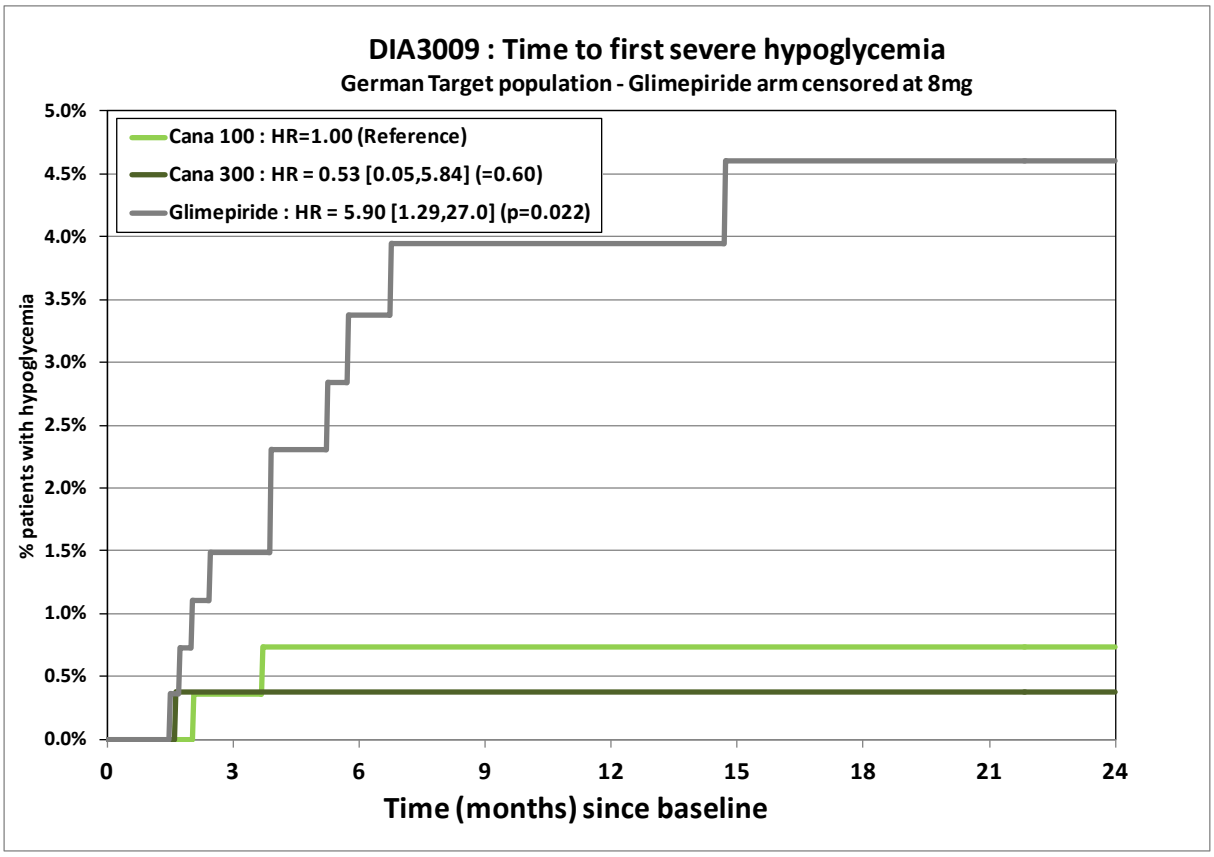


Abbildung 4-8: Auftreten der ersten schweren Hypoglykämie seit Initiierung der Therapie (DIA3009, Primäre Analyse-Patienten mit einer Glimepirid Dosis von >6 mg wurden zensiert)

Dosiswechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie Canagliflozin(DIA3009):

In Tabelle 4-33 werden die 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen Canagliflozin für die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien, alle Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien und symptomatische dokumentierte Hypoglykämien gegenübergestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (symptomatische Hypoglykämien p=0,92, alle Hypoglykämien p=0,51 und schwere Hypoglykämien p=0,33, bestätigte symptomatische Hypoglykämien p= 0,49).

Tabelle 4-33: Gegenüberstellung der 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen mit Canagliflozin für die Endpunkte: symptomatische Hypoglykämien, alle Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien und bestätigte symptomatische Hypoglykämien

	Canagliflozin 100 mg		**Canagliflozin 300 mg**		**Odds Ratio**
Studie	**Ereignisse**	**N**	**Ereignisse**	**N**	**M-H, Random, 95%-KI**
alle Hypoglykämien					
DIA3009 104Wo	27	284	31	277	0,83 [0,48; 1,44]
Test for overall effect: Z = 0,65 (P = 0,51)					
schwere Hypoglykämien					
DIA3009 104Wo	2	284	1	277	1,96 [0,18; 21,71]
Test for overall effect: Z = 0,98 (P = 0,33)					
symptomatische Hypoglykämien					
DIA3009 104Wo	18	284	17	277	1,03 [0,52; 2,05]
Test for overall effect: Z = 0,10 (P = 0,92)					
symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien					
DIA3009 104Wo	10	284	7	277	1,41 [0,53; 3,75]
Test for overall effect: Z = 0,68 (P = 0,49)					

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.

Da die beiden eingeschlossenen Studien zu Canagliflozin unterschiedliche Vergleichstherapien hatten (DIA3009: Glimepirid, DIA3006: Sitagliptin), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.1.3.2.2 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) – 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 4-34: Operationalisierung von Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})

Studie	Operationalisierung*
DIA3009	adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 52 Wochen bzw. 104 Wochen. Es wurde ein Repeated-Measures-Modell angewendet (MMRM).
DIA3006	adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt 52 Wochen. Es wurde ein Repeated-Measures-Modell angewendet (MMRM).

* Definition Operationalisierung: FDA guidance for industry, (FDA, 2008) und Studienbericht DIA3009 (Janssen Research & Development, 2012c) bzw. DIA3006 (Janssen Research & Development, 2012b)

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) 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
DIA3009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DIA3006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) wurde in der Studie DIA3009 anhand der Differenz der HbA_{1c}-Werte bei Woche 52 und Woche 104 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. In der Studie DIA3006 wurde das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle mittels der Differenz der HbA_{1c}-Werte zu Woche 52 ebenfalls gegenüber den Baseline-Werten gemessen. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte jeweils auf der Basis der Differenz der adjustierten Mittelwerte mit einem Kovarianz-Modell (ANCOVA) mit Behandlung und Stratifikationsfaktoren als feste Effekte und HbA_{1c}-Ausgangswert als Kovariable. Die Adjustierung erfolgte bezüglich des Ausgangswertes. Die Analyse basiert jeweils auf dem modified Intent-To-Treat Analysis Set, das alle randomisierten Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation bekommen

haben. Alle Analysen wurden mit Hilfe von MMRM vorgenommen. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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 4-36: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**
		N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3009 52Wo	HbA_{1c}	282	7,77 (0,06)	6,98 (0,06)	-0,8 (0,05)	280	7,84 (0,06)	6,96 (0,07)	-0,83 (0,06)	0,03 (0,07) [-0,10;0,16] 0,6200
DIA3009 104Wo	HbA_{1c}	282	7,78 (0,06)	7,2 (0,07)	-0,58 (0,06)	280	7,85 (0,06)	7,48 (0,08)	-0,34 (0,07)	-0,24 (0,09) [-0,41; -0,07] 0,0059
		Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52Wo	HbA_{1c}	276	7,84 (0,06)	6,87 (0,06)	-0,94 (0,05)	280	7,84 (0,06)	6,96 (0,07)	-0,83 (0,06)	-0,10 (0,07) [-0,23;0,03] 0,1297
DIA3009 104Wo	HbA_{1c}	276	7,85 (0,06)	7,17 (0,07)	-0,65 (0,07)	280	7,85 (0,06)	7,48 (0,08)	-0,34 (0,07)	-0,32 (0,09) [-0,49;-0,14] 0,0004

MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert; Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf dem ANCOVA-Modell.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**
		N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3009 52Wo	HbA_{1c}	282	7,78 (0,06)	6,99 (0,06)	-0,81 (0,05)	280	7,84 (0,06)	7,03 (0,06)	-0,81 (0,06)	0,00 (0,07)[-0,13;0,13] 0,9694
DIA3009 104Wo	HbA_{1c}	282	7,78 (0,06)	7,21 (0,07)	-0,59 (0,07)	280	7,85 (0,06)	7,42 (0,08)	-0,42 (0,07)	-0,17 (0,09)[-0,34;0,01] 0,0425
		Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52Wo	HbA_{1c}	276	7,85 (0,06)	6,89 (0,07)	-0,95 (0,06)	280	7,84 (0,06)	7,03 (0,06)	-0,81 (0,06)	-0,13 (0,07)[-0,26;0,00] 0,0468
DIA3009 104Wo	HbA_{1c}	276	7,85 (0,06)	7,17 (0,08)	-0,67 (0,07)	280	7,85 (0,06)	7,42 (0,08)	-0,42 (0,07)	-0,25 (0,09)[-0,42;-0,08] 0,0041

MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert; Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf dem ANCOVA-Modell.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**
		N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3009 52Wo	HbA_{1c}	282	7,78 (0,06)	6,99 (0,06)	-0,77 (0,06)	280	7,85 (0,06)	7,03 (0,06)	-0,81 (0,06)	0,03 (0,07) [-0,10;0,17] 0,6287
DIA3009 104Wo	HbA_{1c}	282	7,79 (0,06)	7,23 (0,08)	-0,54 (0,08)	280	7,85 (0,06)	7,5 (0,08)	-0,31 (0,07)	-0,23 (0,10)[-0,42;-0,04] 0,0169
		Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52Wo	HbA_{1c}	276	7,85 (0,06)	6,89 (0,07)	-0,86 (0,06)	280	7,85 (0,06)	7,03 (0,06)	-0,81 (0,06)	-0,05 (0,07) [-0,19;0,09] 0,4684
DIA3009 104Wo	HbA_{1c}	276	7,86 (0,06)	7,33 (0,09)	-0,49 (0,08)	280	7,85 (0,06)	7,5 (0,08)	-0,31 (0,07)	-0,18 (0,10) [-0,37;0,01] 0,0697

MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert; Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf dem ANCOVA-Modell.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				**Gruppenunterschied**
		N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**
DIA3006 52Wo	HbA_{1c}	365	7,89 (0,06)	7,16 (0,07)	-0,72 (0,05)	354	7,88 (0,06)	7,16 (0,07)	-0,72 (0,06)	0,00 (0,07) [-0,14;0,14] 0,9785
		Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				
DIA3006 52Wo	HbA_{1c}	360	7,9 (0,06)	7,01 (0,06)	-0,88 (0,05)	354	7,88 (0,06)	7,16 (0,07)	-0,72 (0,06)	-0,16 (0,07) [-0,3;-0,02] 0,0215

MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert; Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf dem ANCOVA-Modell.

Im Hinblick auf das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, d.h. die Senkung des HbA_{1c}-Wertes zeigt sich in der Primären Analyse der Studie **DIA3009** nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Metformin+Canagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie. Dieser Unterschied zeigt sich in den Dosierungen mit 100 mg Canagliflozin und 300 mg Canagliflozin sowie fast durchgängig auch in der unterstützenden Analyse bzw. der Sensitivitäsanalyse. Nach einer Behandlungsdauer von 52 Wochen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zu beobachten.

In der Studie **DIA3006** zeigt sich im Dosierungsarm mit Metformin+Canagliflozin 300 mg bereits nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der HbA_{1c}-Senkung zugunsten der Behandlung mit Metformin+Canagliflozin im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin+Sitagliptin. Im Dosierungsarm Metformin+Canagliflozin 100 mg ist dieser Unterschied nicht zu beobachten.

Dosiswechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie Canagliflozin(DIA3009):

In Tabelle 4-40 werden die 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen Canagliflozin für den Endpunkte Blutzuckersenkung (HbA_{1c}) gegenübergestellt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,45).

Tabelle 4-40: Gegenüberstellung der 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen mit Canagliflozin für den Endpunkt: Blutzuckersenkung (HbA_{1c})

	Canagliflozin 100 mg			**Canagliflozin 300 mg**			**MWD**
Studie	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**IV,Random, 95%-KI**
HbA_{1c}							
DIA3009 104Wo	-0,58	1,0076	282	-0,65	1,1629	276	0,07 [-0,11; 0,25]
Test for overall effect: Z = 0,76 (P = 0,45)							

Einsatz einer Notfall-Medikation (DIA3009):

In den ersten 36 Wochen der Behandlungsphase ist der Anteil der Patienten, die eine Notfall-Medikation erhalten haben, unter einer Glimepirid-Behandlung größer als unter einer Behandlung mit Canagliflozin jeweils in Kombination mit Metformin (Abbildung 4-9)

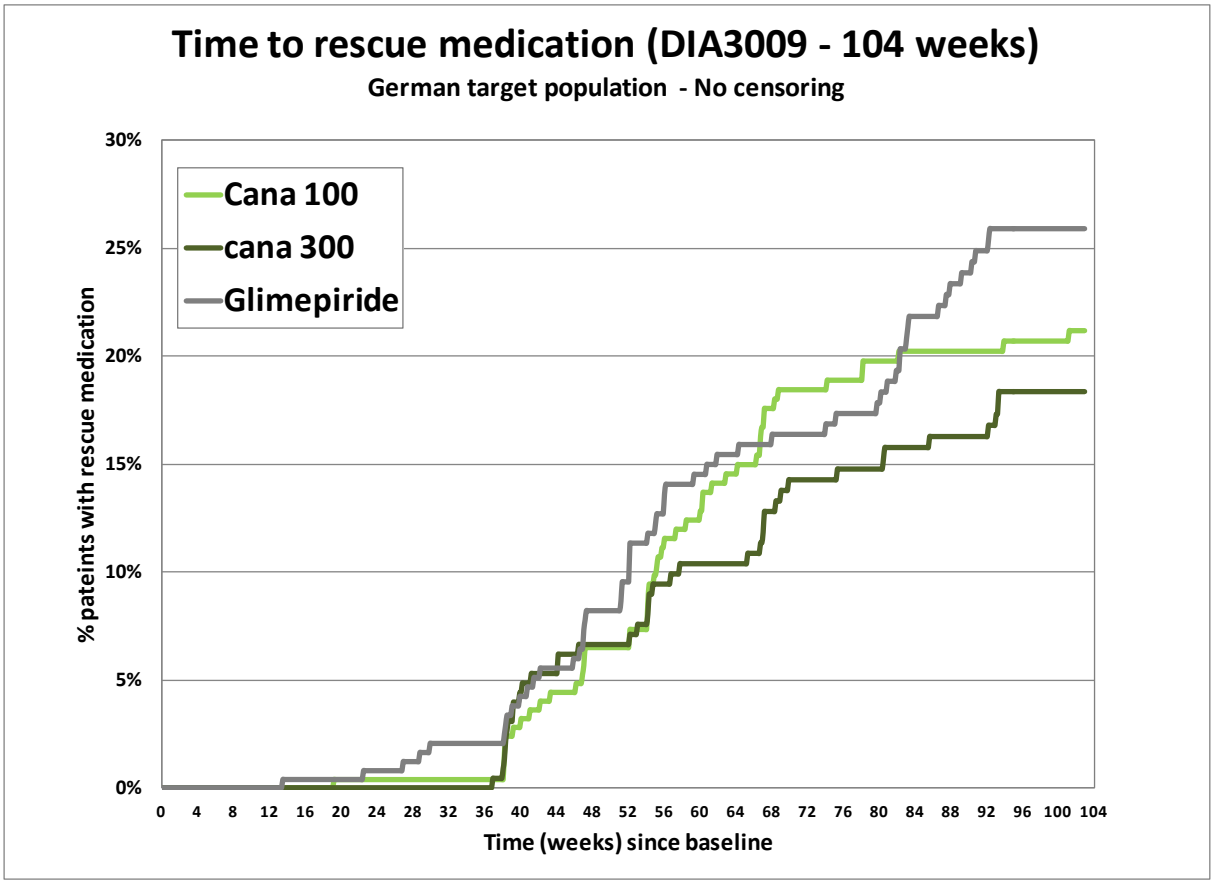


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve über die Zeit bis zum Einsatz einer Notfall-Medikation

Ein geringerer Anteil der mit Canagliflozin behandelten Patienten (21,2% bei 100 mg, 18,3% bei 300 mg) erreichten die Kriterien (HbA_{1c} und Nüchternplasmaglucose [FPG]) für den Erhalt einer Notfall-Medikation im Vergleich zu den mit Glimepirid behandelten Patienten (25,9%) nach 104 Wochen (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-41: Anteil der Patienten, die eine Notfall-Medikation einnahmen (deutsche Zielpopulation-unzensiert / unterstützende Analyse)

	Anteil der Patienten (%) die eine Notfall-Medikation nach innerhalb von 104 Wochen erhielten [95%KI]		**HR [95%KI]**	
Canagliflozin 100 mg	21,2%	[16,5;27,0]	1	
Canagliflozin 300 mg	18,3%	[13,7;24,3]	0,84	[0,55;1,28]
Glimepirid	25,9%	[20,5;32,3]	1,23	[0,84;1,80]

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.

Da die beiden eingeschlossenen Studien zu Canagliflozin unterschiedliche Vergleichstherapien hatten (DIA3009: Glimepirid, DIA3006: Sitagliptin), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.1.3.2.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – 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 4-42: Operationalisierung von Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Studie	**Operationalisierung***
DIA3009	Anhand von Responder-Analysen: – Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA_{1c}-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische Hypoglykämien bis Woche 52 bzw. 104 erreicht haben (LOCF) – Anzahl der Patienten („Responder“), die einen Ausgangswert des HbA_{1c} ≥7,0% aufweisen und einen HbA_{1c}-Wert von unter 7,0% ohne symptomatische Hypoglykämien bis Woche 52 bzw. 104 erreicht haben (LOCF)
DIA3009	Anhand von Responder-Analysen: – Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA_{1c}-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien bis Woche 52 bzw. 104 erreicht haben (LOCF) – Anzahl der Patienten („Responder“), die einen Ausgangswert des HbA_{1c} ≥7,0% aufweisen und einen HbA_{1c}-Wert von unter 7,0% ohne symptomatische und symptomatische Hypoglykämien bis Woche 52 bzw. 104 erreicht haben (LOCF)
DIA3006	Anhand von Responder-Analysen: – Anzahl der Patienten („Responder“), die einen HbA_{1c}-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische Hypoglykämien bis Woche 52 erreicht haben (LOCF) – Anzahl der Patienten („Responder“), die einen Ausgangswert des HbA_{1c} ≥7,0% aufweisen und einen HbA_{1c}-Wert von unter 7,0% ohne symptomatische Hypoglykämien bis Woche 52 erreicht haben (LOCF)

LOCF: Last Observation Carried Forward, * Definition Operationalisierung: FDA guidance for industry, (FDA, 2008) und Studienbericht DIA3009 (Janssen Research & Development, 2012c) bzw. DIA3006 (Janssen Research & Development, 2012b)

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
DIA3009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DIA3006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da für die einzelnen Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig bewertet wurde, kann auch für die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

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.

Im Folgenden werden zunächst die in den vorherigen Kapiteln 4.3.1.3.2 und 4.3.1.3.2.2 dargestellten Endpunkte „Hypoglykämien“ und „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ gemeinsam betrachtet, da das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilt werden kann. Im Folgenden wird die post hoc berechnete Anzahl der Patienten dargestellt, die eine glykämische Response von HbA_{1c} <6,5% bzw. <7% (für Patienten, die einen Baseline HbA_{1c}-Wert ≥7% hatten) erreichten, ohne dass eine Hypoglykämie aufgetreten ist. Die Darstellung erfolgt entsprechend den anderen Endpunkten für die drei Analysemethoden (Primäre Analyse, unterstützende Analyse und Sensitivitätsanalyse, Definitionen s. Abschnitt 4.2.5.1).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA_{1c} ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben) (Primäre Analyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin+ Canagliflo-zin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie	282	67 (23,8)	280	43 (15,4)	1,72 [1,12; 2,63] 0,0126	1,55 [1,10; 2,19] 0,0133	0,08 [0,02; 0,15] 0,0115
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypoglykämie	282	144 (51,1)	280	86 (30,7)	2,35 [1,67; 3,32] <0,0001	1,66 [1,35; 2,05] <0,0001	0,20 [0,12; 0,28] <0,0001
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie	282	52 (18,4)	280	29 (10,4)	1,96 [1,20; 3,19] 0,0070	1,78 [1,17; 2,72] 0,0075	0,08 [0,02; 0,14] 0,0060
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypoglykämie	282	109 (38,7)	280	55 (19,6)	2,58 [1,76; 3,77] <0,0001	1,97 [1,49; 2,60] <0,0001	0,19 [0,12; 0,26] <0,0001
		Metformin+ Canagliflo-zin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie	276	70 (25,4)	280	43 (15,4)	1,87 [1,23; 2,86] 0,0037	1,65 [1,17; 2,32] 0,0040	0,10 [0,03; 0,17] 0,0032
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypoglykämie	276	151 (54,7)	280	86 (30,7)	2,73 [1,93; 3,86] <0,0001	1,78 [1,45; 2,19] <0,0001	0,24 [0,16; 0,32] <0,0001
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie	276	63 (22,8)	280	29 (10,4)	2,56 [1,59; 4,12] 0,0001	2,20 [1,47; 3,31] 0,0001	0,12 [0,06; 0,19] 0,0001
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypoglykämie	276	121 (43,8)	280	55 (19,6)	3,19 [2,19; 4,66] <0,0001	2,23 [1,70; 2,93] <0,0001	0,24 [0,17; 0,32] <0,0001

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA_{1c} ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben) (Unterstützende Analyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin+ Canagliflo-zin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie	282	67 (23,8)	280	50 (17,9)	1,43 [0,95; 2,16] 0,0858	1,33 [0,96; 1,84] 0,0868	0,06 [-0,01; 0,13] 0,0840
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypoglykämie	282	144 (51,1)	280	102 (36,4)	1,82 [1,30; 2,55] 0,0005	1,40 [1,16; 1,70] 0,0006	0,15 [0,07; 0,23] 0,0004
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie	282	52 (18,4)	280	33 (11,8)	1,69 [1,06; 2,71] 0,0288	1,56 [1,04; 2,34] 0,0297	0,07 [0,01; 0,13] 0,0269
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypoglykämie	282	109 (38,7)	280	68 (24,3)	1,96 [1,37; 2,83] 0,0003	1,59 [1,23; 2,05] 0,0003	0,14 [0,07; 0,22] 0,0002
		Metformin+ Canagliflo-zin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie	276	70 (25,4)	280	50 (17,9)	1,56 [1,04; 2,35] 0,0322	1,42 [1,03; 1,96] 0,0330	0,08 [0,01; 0,14] 0,0309
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypoglykämie	276	151 (54,7)	280	102 (36,4)	2,11 [1,50; 2,96] <0,0001	1,50 [1,24; 1,81] <0,0001	0,18 [0,10; 0,26] <0,0001
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie	276	63 (22,8)	280	33 (11,8)	2,21 [1,40; 3,50] 0,0007	1,94 [1,32; 2,85] 0,0008	0,11 [0,05; 0,17] 0,0005
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypoglykämie	276	121 (43,8)	280	68 (24,3)	2,43 [1,69; 3,50] <0,0001	1,81 [1,41; 2,31] <0,0001	0,20 [0,12; 0,27] <0,0001

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA_{1c}

≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben) (Sensitivitätsanalyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin+ Canagliflo-zin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie	282	45 (16,0)	280	43 (15,4)	1,05 [0,66; 1,65] 0,8448	1,04 [0,71; 1,53] 0,8448	0,01 [-0,05; 0,07] 0,8448
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypoglykämie	282	101 (35,8)	280	86 (30,7)	1,26 [0,89; 1,79] 0,1997	1,17 [0,92; 1,48] 0,2006	0,05 [-0,03; 0,13] 0,1987
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie	282	36 (12,8)	280	29 (10,4)	1,27 [0,75; 2,13] 0,3728	1,23 [0,78; 1,95] 0,3732	0,02 [-0,03; 0,08] 0,3715
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypoglykämie	282	75 (26,6)	280	55 (19,6)	1,48 [1,00; 2,20] 0,0514	1,35 [1,00; 1,84] 0,0524	0,07 [0,00; 0,14] 0,0498
		Metformin+ Canagliflo-zin 300 mg		**Metformin+ Glimepirid**				
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie	276	43 (15,6)	280	43 (15,4)	1,02 [0,64; 1,61] 0,9422	1,01 [0,69; 1,50] 0,9422	0,00 [-0,06; 0,06] 0,9422
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypoglykämie	276	101 (36,6)	280	86 (30,7)	1,30 [0,91; 1,85] 0,1427	1,19 [0,94; 1,51] 0,1435	0,06 [-0,02; 0,14] 0,1417
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie	276	37 (13,4)	280	29 (10,4)	1,34 [0,80; 2,25] 0,2676	1,29 [0,82; 2,04] 0,2683	0,03 [-0,02; 0,08] 0,2663
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypoglykämie	276	80 (29,0)	280	55 (19,6)	1,67 [1,13; 2,47] 0,0106	1,48 [1,09; 1,99] 0,0111	0,09 [0,02; 0,16] 0,0098

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA1c ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreicht haben) (Primäre Analyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin+ Canagliflo-zin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA 3009 52Wo	HbA1c<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	282	68 (24,1)	280	44 (15,7)	1,70 [1,12;2,60] 0,01	1,53 [1,09;2,16] 0,01	0,08 [0,02;0,15] 0,01
	HbA1c<7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	282	146 (51,8)	280	94 (33,6)	2,12 [1,51; 2,99] <0,0001	1,54 [1,26;1,88] <0,0001	0,18 [0,10; 0,26] <0,0001
DIA 3009 104Wo	HbA1c<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	282	55 (19,5)	280	29 (10,4)	2,10 [1,29;3,40] 0,003	1,88 [1,24;2,86] 0,003	0,09 [0,03;0,15] 0,003
	HbA1c<7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	282	113 (40,1)	280	59 (21,1)	2,50 [1,72;3,64] <0,00001	1,90 [1,45;2,49] <0,00001	0,19 [0,12;0,26] <0,00001
		Metformin+ Canagliflo-zin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	276	71 (25,7)	280	44 (15,7)	1,86 [1,22;2,83] 0,004	1,64 [1,17;2,29] 0,004	0,10 [0,03;0,17] 0,010
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	276	152 (55,1)	280	94 (33,6)	2,43 [1,72;3,42] <0,00001	1,64 [1,35;2,00] <0,00001	0,22 [0,13;0,30] <0,00001

DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	276	66 (23,9)	280	29 (10,4)	2,72 [1,69;4,37] <0,0001	2,31 [1,54;3,46] 0,0001	0,14 [0,07;0,20] 0,0001
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	276	125 (45,3)	280	59 (21,1)	3,10 [2,14;4,50] <0,00001	2,15 [1,66;2,79] <0,00001	0,24 [0,17;0,32] <0,00001

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA1c ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreicht haben) (Unterstützende Analyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin+ Canagliflo-zin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	282	68 (24,1)	280	52 (18,6)	1,39 [0,93;2,09] 0,11	1,30 [0,94;1,79] 0,11	0,06 [-0,01;0,12] 0,11
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	282	146 (51,8)	280	112 (40,0)	1,61 [1,15;2,25] 0,005	1,29 [1,08; 1,55] 0,006	0,12 [0,04;0,20] 0,006
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	282	55 (19,5)	280	34 (12,1)	1,75 [1,10;2,79] 0,02	1,61 [1,08;2,38] 0,02	0,07 [0,01;0,13] 0,02
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	282	113 (40,1)	280	73 (26,1)	1,90 [1,33;2,71] 0,0005	1,54 [1,20;1,96] 0,0005	0,14 [0,06;0,22] 0,0005
		Metformin+ Canagliflo-zin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	276	71 (25,7)	280	52 (18,6)	1,52 [1,01;2,28] 0,04	1,39 [1,01;1,90] 0,04	0,07 [0,00;0,14] 0,04
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	276	152 (55,1)	280	112 (40,0)	1,84 [1,31;2,57] 0,0004	1,38 [1,15;1,65] 0,0005	0,15 [0,07;0,23] 0,0004

DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	276	66 (23,9)	280	34 (12,1)	2,27 [1,45;3,58] 0,0004	1,97 [1,35;2,88] 0,0005	0,12 [0,05;0,18] 0,0004
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	276	125 (45,3)	280	73 (26,1)	2,35 [1,64;3,35] <0,00001	1,74 [1,37;2,20] <0,00001	0,19 [0,11;0,27] <0,00001

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA1c ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreicht haben) (Sensitivitätsanalyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin+ Canagliflo-zin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	282	45 (16,0)	280	44 (15,7)	1,02 [0,65;1,60] 0,94	1,02 [0,69;1,49] 0,94	0,00 [-0,06;0,06] 0,95
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	282	102 (36,2)	280	94 (33,6)	1,12 [0,79;1,59] 0,52	1,08 [0,86;1,35] 0,52	0,03 [-0,05;0,10] 0,52
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	282	37 (13,1)	280	29 (10,4)	1,31 [0,78;2,19] 0,31	1,27 [0,80;2,00] 0,31	0,03 [-0,03; 0,08] 0,31
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	282	76 (27,0)	280	59 (21,1)	1,38 [0,94;2,04] 0,10	1,28 [0,95;1,72] 0,10	0,06 [-0,01;0,13] 0,10
		Metformin+ Canagliflo-zin 300 mg		**Metformin+ Glimepirid**				
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	276	44 (15,9)	280	44 (15,7)	1,02 [0,65;1,60] 0,94	1,01 [0,69;1,49] 0,94	0,00 [-0,06;0,06] 0,94
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	276	103 (37,3)	280	94 (33,6)	1,18 [0,83;1,67] 0,36	1,11 [0,89;1,39] 0,36	0,04 [-0,04;0,12] 0,36

DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	276	40 (14,5)	280	29 (10,4)	1.47 [0,88;2.44] 0,14	1,40 [0,89;2,19] 0,14	0,04 [-0,01;0,10] 0,14
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	276	84 (30,4)	280	59 (21,1)	1,64 [1,12;2,41] 0,01	1,44 [1,08;1,93] 0,01	0,09 [0,02;0,17] 0,01

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 6,5% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben (bzw. bei Patienten mit Baseline HbA_{1c} ≥7%: Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne symptomatische Hypoglykämien erreicht haben) (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin+ Canagliflo-zin 100 mg**		**Metformin+ Sitagliptin 100 mg**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA-3006-52 Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypogl.	365	74 (20,3)	354	82 (23,2)	0,84 [0,59; 1,20] 0,3476	0,88 [0,66; 1,16] 0,3478	-0,03 [-0,09; 0,03] 0,3473
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypogl.	327	114 (34,9)	305	125 (41,0)	0,77 [0,56; 1,06] 0,1131	0,85 [0,70; 1,04] 0,1133	-0,06 [-0,14; 0,01] 0,1125
		Metformin+ Canagliflo-zin 300 mg		**Metformin+ Sitagliptin 100 mg**				
DIA-3006-52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypogl.	360	92 (25,6)	354	82 (23,2)	1,14 [0,81; 1,60] 0,4568	1,10 [0,85; 1,43] 0,4571	0,02 [-0,04; 0,09] 0,4564
	HbA_{1c}<7% ohne symptomatische Hypogl.	312	150 (48,1)	305	125 (41,0)	1,33 [0,97; 1,83] 0,0766	1,17 [0,98; 1,40] 0,0776	0,07 [-0,01; 0,15] 0,0755

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3009** zeigt sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und symptomatischen Hypoglykämien in der Primären Analyse sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden

Behandlungsgruppen zugunsten der Gruppe der mit Metformin und Canagliflozin Behandelten. Dieser Unterschied ist in beiden Dosierungsgruppen (100 mg und 300 mg) durchgängig zu beobachten. So haben in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 100 mg 23,8% der Patienten nach 52 Wochen einen HbA_{1c}-Wert unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht, während in der Vergleichsgruppe zum gleichen Zeitpunkt nur 15,4% der Patienten einen HbA_{1c}-Wert unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben. Die unterstützende Analyse bestätigt diese Ergebnisse im Wesentlichen.

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse zeigt zwar immer ein Gleichbleiben der Effektrichtung, allerdings nur hinsichtlich der Zahl der Patienten mit Baseline HbA_{1c} ≥7%, die einen HbA_{1c}-Wert von unter 7% ohne Hypoglykämien erreicht haben, und lediglich bei den 104 Wochen-Daten sowie in der Dosierungsgruppe mit Metformin und 300 mg Canagliflozin statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Metformin und Canagliflozin. Die restlichen Daten zeigen in dieser Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch bei der gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien zeigt sich in der Primären Analyse sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zugunsten der Gruppe der mit Metformin und Canagliflozin Behandelten. Dieser Unterschied ist in beiden Dosierungsgruppen (100 mg und 300 mg) durchgängig zu beobachten. So haben in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 100 mg 24,1% der Patienten nach 52 Wochen einen HbA_{1c}-Wert unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht, während in der Vergleichsgruppe zum gleichen Zeitpunkt nur 15,7% der Patienten einen HbA_{1c}-Wert unter 6,5% ohne Hypoglykämien erreicht haben. Die unterstützende Analyse bestätigt diese Ergebnisse im Wesentlichen. Die Sensitivitätsanalyse zeigt ein Gleichbleiben der Effektrichtung, allerdings war der Unterschied, mit Ausnahme der Patienten mit einem Ausgangs HbA_{1c}-Wert von ≥7%, die einen HbA1c von <7% nach 104 Wochen unter Behandlung mit 300 mg Canagliflozin erreichten, nicht statistisch signifikant.

Als Grund für diese Ergebnisse im Vergleich zur Primären Analyse wird die Tatsache angesehen, dass im Rahmen der Sensitivitätsanalyse auch die Daten des Behandlungsarmes mit Metformin+Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg auf der Basis von Level 5 zensiert wurden. Dies führt dazu, dass bei der Sensitivitätsanalyse eine Reihe von Beobachtungen aus der Analyse herausfällt, die bei der Primären Analyse zu einem signifikanten Ergebnis geführt hat.

Die Studie **DIA3006** zeigt bei der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

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.

Da die beiden eingeschlossenen Studien zu Canagliflozin unterschiedliche Vergleichstherapien hatten (DIA3009: Glimepirid, DIA3006: Sitagliptin), wurde eine Meta-Analyse nicht durchgeführt.

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.

4.3.1.3.2.4 Gewichtsveränderung – 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 4-51: Operationalisierung von Gewichtsveränderung

Studie	**Operationalisierung***
DIA3009	- adjustierte Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 52 bzw. Woche 104. Es wurde ein Repeated-Measures-Modell angewendet (MMRM). - anhand von Responderanalysen: Anzahl der Patienten („Responder“), die eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% bzw. 5% bis Woche 52 bzw. 104 erreicht haben (LOCF).
DIA3006	-adjustierte Änderung des Körpergewichts in kg von Studienbeginn bis Woche 52. Es wurde ein Repeated-Measures-Modell angewendet (MMRM) - anhand von Responderanalysen: Anzahl der Patienten („Responder“), die eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% bzw. 5% bis Woche 52 erreicht haben (LOCF).

LOCF: Last observation carried forward, * Definition Operationalisierung: FDA guidance for industry, (FDA, 2008) und Studienbericht DIA3009 (Janssen Research & Development, 2012c) bzw. DIA3006 (Janssen Research & Development, 2012b)

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gewichtsveränderung 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**
DIA3009	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
DIA3006	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Gewichtsveränderung war in den Studien DIA3009 und DIA3006 ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt und wurde jeweils anhand der Differenz des Körpergewichts in Woche 52 bzw. 104 relativ zum Wert zu Studienbeginn beurteilt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte jeweils auf der Basis der Differenz der adjustierten Mittelwerte mit einem Kovarianz-Modell (ANCOVA) mit Behandlung und Stratifikationsfaktoren als feste Effekte und Ausgangsgewicht als Kovariable. Die Adjustierung erfolgte bezüglich des Ausgangswertes. Die Analysen wurden mit Hilfe von MMRM vorgenommen, die im statistischen Analyseplan vorgesehen waren. Zusätzlich wurden Responderanalysen durchgeführt, die die Anzahl der Patienten, die eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% bzw. 10% erreichten, darstellen. Die Analysen basieren jeweils auf dem modified Intent-To-Treat Analysis Set, das alle randomisierten Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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 4-53: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**
		N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3009 52Wo	Gewicht	282	86,16 (1,37)	82,4 (1,38)	-3,8 (0,25)	283	84,78 (1,41)	86,06 (1,42)	1,18 (0,29)	-4,98 (0,36) [-5,70;-4,26] <0,0001
DIA3009 104Wo	Gewicht	283	86,27 (1,37)	82,88 (1,38)	-3,42 (0,31)	282	84,92 (1,41)	86,32 (1,43)	1,3 (0,37)	-4,72 (0,46) [-5,63;-3,80] <0,0001
		Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52Wo	Gewicht	276	83,99 (1,43)	80,06 (1,44)	-4,05 (0,26)	283	84,78 (1,41)	86,06 (1,42)	1,18 (0,29)	-5,23 (0,37) [-5,96;-4,50] <0,0001
DIA3009 104Wo	Gewicht	276	84,13 (1,43)	80,6 (1,44)	-3,66 (0,32)	282	84,92 (1,41)	86,32 (1,43)	1,3 (0,37)	-4,95 (0,47) [-5,88;-4,023] <0,0001

MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf dem ANCOVA-Modell.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**
		N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3009 52Wo	Gewicht	282	86,13 (1,37)	82,37 (1,38)	-3,81 (0,25)	283	84,76 (1,41)	85,96 (1,42)	1,11 (0,26)	-4,92 (0,34) [-5,59;-4,25] <0,0001
DIA3009 104Wo	Gewicht	283	86,25 (1,37)	82,37 (1,38)	-3,43 (0,31)	282	84,89 (1,41)	85,76 (1,42)	1,2 (0,32)	-4,63 (0,43) [-5,47;-3,78] <0,0001
		Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52Wo	Gewicht	276	83,97 (1,43)	80,04 (1,44)	-4,05 (0,26)	283	84,76 (1,41)	85,96 (1,42)	1,11 (0,26)	-5,17 (0,35) [-5,85;-4,48] <0,0001
DIA3009 104Wo	Gewicht	276	84,1 (1,43)	80,28 (1,44)	-3,65 (0,32)	282	84,89 (1,41)	85,76 (1,42)	1,2 (0,32)	-4,85 (0,44) [-5,72;-3,99] <0,0001

MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf dem ANCOVA-Modell.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**
		N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3009 52Wo	Gewicht	282	86,03 (1,37)	82,25 (1,38)	-3,85 (0,29)	283	84,65 (1,41)	85,93 (1,42)	1,17 (0,27)	-5,02 (0,38) [-5,76;-4,27] <0,0001
DIA3009 104Wo	Gewicht	283	85,98 (1,37)	82,66 (1,4)	-3,4 (0,36)	282	84,8 (1,41)	86,16 (1,44)	1,26 (0,35)	-4,65 (0,49) [-5,61;-3,70] <0,0001
		Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52Wo	Gewicht	276	83,87 (1,43)	79,92 (1,44)	-4,08 (0,29)	283	84,65 (1,41)	85,93 (1,42)	1,17 (0,27)	-5,24 (0,39) [-6,00;-4,48] <0,0001
DIA3009 104Wo	Gewicht	276	84,07 (1,42)	80,29 (1,46)	-3,86 (0,38)	282	84,8 (1,41)	86,16 (1,44)	1,26 (0,35)	-5,11 (0,50) [-6,10;-4,13] <0,0001

MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf dem ANCOVA-Modell.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				**Gruppenunterschied**
		N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3006 52Wo	Gewicht	365	88,14 (1,2)	85,03 (1,19)	-3,16 (0,21)	355	87,05 (1,2)	86,14 (1,19)	-1,00 (0,21)	-2,16 (0,29) [-2,73;-1,59] <0,0001
		Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				
DIA3006 52Wo	Gewicht	360	84,75 (1,2)	81,36 (1,19)	-3,54 (0,21)	355	87,05 (1,2)	86,14 (1,19)	-1,00 (0,21)	-2,54 (0,29) [-3,11;-1,97] <0,0001

MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf dem ANCOVA-Modell.

Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten erhoben, die eine Gewichtsreduktion von mehr als 5% bzw. mehr als 10% bis zu den Studienmesszeitpunkten erreichten.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	282	98 (34,8)	280	11 (3,9)	13,02 [6,79; 24,97] <0,0001	8,85 [4,85; 16,13] <0,0001	0,31 [0,25; 0,37] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	282	25 (8,9)	280	2 (0,7)	13,52 [3,17; 57,66] 0,0004	12,41 [2,97; 51,90] 0,0006	0,08 [0,05; 0,12] <0,0001
DIA3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	282	92 (32,6)	280	13 (4,6)	9,94 [5,40; 18,30] <0,0001	7,03 [4,03; 12,26] <0,0001	0,28 [0,22; 0,34] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	282	23 (8,2)	280	1 (0,4)	24,78 [3,32; 184,77] 0,0017	22,84 [3,11; 167,95] 0,0021	0,08 [0,05; 0,11] <0,0001
		Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	276	117 (42,4)	280	11 (3,9)	17,99 [9,41; 34,42] <0,0001	10,79 [5,95; 19,57] <0,0001	0,38 [0,32; 0,45] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	276	25 (9,1)	280	2 (0,7)	13,84 [3,25; 59,04] 0,0004	12,68 [3,03; 53,03] 0,0005	0,08 [0,05; 0,12] <0,0001
DIA3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	276	98 (35,5)	280	13 (4,6)	11,31 [6,15; 20,79] <0,0001	7,65 [4,39; 13,31] <0,0001	0,31 [0,25; 0,37] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	276	25 (9,1)	280	1 (0,4)	27,79 [3,74; 206,58] 0,0012	25,36 [3,46; 185,88] 0,0015	0,09 [0,05; 0,12] <0,0001

KI: Konfidenzintervall;° eigene Berechnung.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	282	98 (34,8)	280	13 (4,6)	10,94 [5,95; 20,10] <0,0001	7,48 [4,30; 13,03] <0,0001	0,30 [0,24; 0,36] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	282	25 (8,9)	280	3 (1,1)	8,98 [2,68; 30,11] 0,0004	8,27 [2,53; 27,09] 0,0005	0,08 [0,04; 0,11] <0,0001
DIA3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	282	92 (32,6)	280	18 (6,4)	7,05 [4,11; 12,08] <0,0001	5,07 [3,15; 8,18] <0,0001	0,26 [0,20; 0,32] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	282	23 (8,2)	280	2 (0,7)	12,34 [2,88; 52,87] 0,0007	11,42 [2,72; 47,97] 0,0009	0,07 [0,04; 0,11] <0,0001
		Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	276	117 (42,4)	280	13 (4,6)	15,11 [8,25; 27,70] <0,0001	9,13 [5,28; 15,80] <0,0001	0,38 [0,31; 0,44] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	276	25 (9,1)	280	3 (1,1)	9,20 [2,74; 30,83] 0,0003	8,45 [2,58; 27,68] 0,0004	0,08 [0,04; 0,12] <0,0001
DIA3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	276	98 (35,5)	280	18 (6,4)	8,01 [4,68; 13,72] <0,0001	5,52 [3,44; 8,88] <0,0001	0,29 [0,23; 0,35] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	276	25 (9,1)	280	2 (0,7)	13,84 [3,25; 59,04] 0,0004	12,68 [3,03; 53,03] 0,0005	0,08 [0,05; 0,12] <0,0001

KI: Konfidenzintervall;° eigene Berechnung.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	282	61 (21,6)	280	11 (3,9)	6,75 [3,47; 13,14] <0,0001	5,51 [2,96; 10,24] <0,0001	0,18 [0,12; 0,23] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	282	13 (4,6)	280	2 (0,7)	6,72 [1,50; 30,05] 0,0127	6,45 [1,47; 28,34] 0,0135	0,04 [0,01; 0,07] 0,0038
DIA3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	282	51 (18,1)	280	13 (4,6)	4,53 [2,41; 8,55] <0,0001	3,90 [2,17; 7,00] <0,0001	0,13 [0,08; 0,19] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	282	13 (4,6)	280	1 (0,4)	13,48 [1,75; 103,78] 0,0125	12,91 [1,70; 98,01] 0,0134	0,04 [0,02; 0,07] 0,0011
		Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	276	69 (25,0)	280	11 (3,9)	8,15 [4,21; 15,80] <0,0001	6,36 [3,44; 11,76] <0,0001	0,21 [0,15; 0,27] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	276	18 (6,5)	280	2 (0,7)	9,70 [2,23; 42,21] 0,0025	9,13 [2,14; 38,98] 0,0028	0,06 [0,03; 0,09] 0,0002
DIA3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	276	63 (22,8)	280	13 (4,6)	6,07 [3,26; 11,33] <0,0001	4,92 [2,77; 8,72] <0,0001	0,18 [0,13; 0,24] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	276	15 (5,4)	280	1 (0,4)	16,03 [2,10; 122,24] 0,0074	15,22 [2,02; 114,42] 0,0082	0,05 [0,02; 0,08] 0,0003

KI: Konfidenzintervall;° eigene Berechnung.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA 3006 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	365	115 (31,5)	354	43 (12,1)	3,33 [2,26; 4,90] <0,0001	2,59 [1,89; 3,57] <0,0001	0,19 [0,14; 0,25] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	365	25 (6,8)	354	6 (1,7)	4,26 [1,73; 10,53] 0,0017	4,04 [1,68; 9,73] 0,0018	0,05 [0,02; 0,08] 0,0005
		Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				
DIA 3006 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	360	131 (36,4)	354	43 (12,1)	4,14 [2,82; 6,08] <0,0001	3,00 [2,19; 4,09] <0,0001	0,24 [0,18; 0,30] <0,0001
	Gewichts-reduktion ≥10%	360	31 (8,6)	354	6 (1,7)	5,47 [2,25; 13,27] 0,0002	5,08 [2,15;12,03] 0,0002	0,07 [0,04; 0,10] <0,0001

KI: Konfidenzintervall; ° eigene Berechnung.

Die Primäre Analyse der Studie **DIA3009** zeigt in beiden Dosierungsarmen (Canagliflozin 100 mg und 300 mg) sowohl für den Behandlungszeitraum von 52 Wochen als auch für den Behandlungszeitraum von 104 Wochen eine statistisch signifikante Änderung des Gewichtes zugunsten der Behandlung mit Metformin+Canagliflozin. So wurde nach 52 Wochen in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 100 mg eine durchschnittliche Gewichtsreduktion um 3,8 kg beobachtet, während im gleichen Zeitraum in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Glimepirid eine durchschnittliche Gewichtserhöhung von 1,18 kg berichtet wurde. Nach 104 Wochen ergab sich entsprechend eine Gewichtsreduktion von 3,4 kg verglichen mit einer Gewichtserhöhung von 1,3 kg in der Vergleichsgruppe. In der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg zeigte sich nach 52 Wochen bzw. 104 Wochen sogar eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von 4,05 kg bzw. 3,66 kg. Diese Daten zeigen, dass unter der Therapie mit einer höheren Canagliflozin Dosierung (Metformin+Canagliflozin 300 mg) eine noch (etwas) stärkere Gewichtsreduktion zu beobachten ist, als mit einer niedrigeren Canagliflozin Dosierung (Metformin+Canagliflozin 100 mg). Diese Ergebnisse werden durch die unterstützenden Analysen sowie durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Auch die Responderanalysen im Rahmen der Studie **DIA3009** zeigen statistisch signifikante Vorteile durch die Behandlung mit Metformin+Canagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie. So haben nach 52 Wochen in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg 8,9% der Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% erreicht, während eine Gewichtsreduktion dieser Größenordnung bei nur 0,7% der

Patienten in der Vergleichsgruppe Metformin+Glimepirid zu beobachten war. In der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 300 mg sind die Ergebnisse vergleichbar. So haben in dieser Behandlungsgruppe 9,1% der Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% erreicht, während in der Vergleichsgruppe Metformin+Glimepirid nur 0,7% der Patienten diese Gewichtsreduktion erreichten. Die Daten nach 104 Wochen sind den 52-Wochen-Daten ähnlich und auch die unterstützenden Analysen sowie die Sensitivitätsanalysen bestätigen diese Ergebnisse.

Die Studie **DIA3006** zeigt ebenfalls bei der Analyse der stetigen Variablen Gewicht sowie bei beiden Responderanalysen durchgehend statistisch signifikante Vorteile durch die Behandlung mit Metformin+Canagliflozin gegenüber der Vergleichstherapie Metformin+Sitagliptin. Nach 52 Wochen haben Patienten unter Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 100 mg durchschnittlich 3,16 kg und unter Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 300 mg durchschnittlich 3,54 kg an Gewicht verloren, während die Gewichtsabnahme bei den Patienten, die mit Metformin+Sitagliptin behandelt wurden, bei lediglich durchschnittlich 1,0 kg lag. Auch die Responderanalysen zeigen deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. So haben in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg 6,8% der Patienten und in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 300 mg sogar 8,6% eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% erreicht, während unter Vergleichstherapie mit Metformin+Sitagliptin nur 1,7% der Patienten eine derartige Gewichtsreduktion erzielten.

Dosiswechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie Canagliflozin(DIA3009):

In Tabelle 4-61 werden die 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen Canagliflozin für den Endpunkt Gewichtsveränderung gegenübergestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p= 0,59).

Tabelle 4-61: Gegenüberstellung der 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen mit Canagliflozin für den Endpunkt Gewichtsveränderung

	Canagliflozin 100 mg			**Canagliflozin 300 mg**			**MWD**
Studie	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**IV,Fixed, 95%-KI**
Gewichtsveränderung							
DIA3009 104Wo	-3,42	5,215	283	-3,66	5,3162	276	0,24 [-0,63;1,11]
Test for overall effect: Z = 0,54 (P = 0,59)							

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.

Da die beiden eingeschlossenen Studien zu Canagliflozin unterschiedliche Vergleichstherapien hatten (DIA3009: Glimepirid, DIA3006: Sitagliptin), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.1.3.2.5 Blutdruck – 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 4-62: Operationalisierung von Blutdruck

Studie	**Operationalisierung***
DIA3009	adjustierte Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg von Studienbeginn bis Woche 52 bzw. Woche 104. Es wurde ein Repeated-Measures-Modell angewendet (MMRM). adjustierte Veränderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg von Studienbeginn bis Woche 52 bzw. Woche 104. Es wurde ein Repeated-Measures-Modell angewendet (MMRM).
DIA3006	adjustierte Veränderung des systolischen Blutdrucks in mmHg von Studienbeginn bis Woche 52. Es wurde ein Repeated-Measures-Modell angewendet (MMRM). adjustierte Veränderung des diastolischen Blutdrucks in mmHg von Studienbeginn bis Woche 52. Es wurde ein Repeated-Measures-Modell angewendet (MMRM).

* Definition Operationalisierung: FDA guidance for industry, (FDA, 2008) und Studienbericht DIA3009 (Janssen Research & Development, 2012c) bzw. DIA3006 (Janssen Research & Development, 2012b)

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Blutdruck 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**
DIA3009	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
DIA3006	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der systolische Blutdruck und der diastolische Blutdruck waren in den Studien DIA3009 und DIA3006 sekundäre Wirksamkeitsendpunkte. Die Blutdruckwerte wurden anhand der adjustierten Differenz der Blutdruckwerte in Woche 52 bzw. Woche 104 relativ zu den Werten zu Studienbeginn beurteilt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte auf der Basis der Differenz der adjustierten Mittelwerte mit einem Kovarianz-Modell (ANCOVA) mit Behandlung und Stratifikationsfaktoren als feste Effekte und jeweiligem Ausgangsblutdruckwert als Kovariable. Die Adjustierung erfolgte bezüglich des Ausgangswertes. Die Analyse basiert auf dem modified Intent-To-Treat Analysis Set, das alle randomisierten Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Alle Analysen wurden mit Hilfe von MMRM vorgenommen die im statistischen Analyseplan vorgesehen waren. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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 4-64: Ergebnisse für diastolischen und systolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**
		N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	282	79,25 (0,6)	77,22 (0,62)	-1,87 (0,5)	284	79,34 (0,61)	77,96 (0,69)	-1,27 (0,58)	-0,60 (0,67) [-1,92;0,72] 0,3725
DIA3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	283	79,23 (0,6)	77,33 (0,64)	-1,74 (0,54)	283	79,32 (0,61)	78,65 (0,74)	-0,56 (0,65)	-1,18 (0,77) [-2,69;0,32] 0,1225
DIA3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	282	132,1 (0,93)	127,45 (0,94)	-3,84 (0,78)	284	130,95 (0,95)	128,96 (1,05)	-1,86 (0,9)	-1,98 (1,05) [-4,04;0,078] 0,0600
DIA3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	283	132,24 (0,93)	128,49 (0,96)	-2,88 (0,83)	283	131,09 (0,94)	131,34 (1,12)	0,42 (0,99)	-3,30 (1,17) [-5,59;-1,01] 0,0049
		Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	276	79,37 (0,62)	76,12 (0,64)	-3,03 (0,53)	284	79,34 (0,61)	77,96 (0,69)	-1,27 (0,58)	-1,76 (0,68) [-3,10;-0,42] 0,0103
DIA3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	276	79,34 (0,62)	77,09 (0,68)	-2,03 (0,58)	283	79,32 (0,61)	78,65 (0,74)	-0,56 (0,65)	-1,47 (0,78) [-3,01;0,07] 0,0614
DIA3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	276	131,07 (0,96)	125,15 (0,98)	-5,61 (0,81)	284	130,95 (0,95)	128,96 (1,05)	-1,86 (0,9)	-3,75 (1,07) [-5,85;-1,65] 0,0005
DIA3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	276	131,21 (0,96)	127,46 (1,02)	-3,42 (0,88)	283	131,09 (0,94)	131,34 (1,12)	0,42 (0,99)	-3,84 (1,19) [-6,17;-1,51] 0,0014

MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für diastolischen und systolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**
		N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	282	79,22 (0,6)	77,17 (0,63)	-1,92 (0,52)	284	79,32 (0,61)	78,36 (0,65)	-0,81 (0,54)	-1,11 (0,65) [-2,38;0,16] 0,0865
DIA3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	283	79,22 (0,6)	77,32 (0,64)	-1,74 (0,54)	283	79,32 (0,61)	78,65 (0,67)	-0,47 (0,57)	-1,27 (0,70) [-2,64;0,10] 0,0696
DIA3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	282	132,04 (0,94)	127,39 (0,95)	-3,82 (0,79)	284	130,9 (0,95)	129,74 (0,98)	-0,96 (0,82)	-2,86 (0,98) [-4,78;-0,94] 0,0038
DIA3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	283	132,18 (0,93)	128,43 (0,96)	-2,83 (0,83)	283	131,04 (0,95)	131,72 (1,01)	0,97 (0,87)	-3,79 (1,06) [-5,87;-1,71] 0,0004
		Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	276	79,34 (0,62)	76,09 (0,66)	-3,06 (0,54)	284	79,32 (0,61)	78,36 (0,65)	-0,81 (0,54)	-2,25 (0,66) [-3,54;-0,95] 0,0007
DIA3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	276	79,34 (0,62)	77,09 (0,68)	-2,01 (0,58)	283	79,32 (0,61)	78,65 (0,67)	-0,47 (0,57)	-1,54 (0,72) [-2,94;-0,14] 0,0317
DIA3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	276	131,02 (0,97)	125,1 (0,99)	-5,59 (0,83)	284	130,9 (0,95)	129,74 (0,98)	-0,96 (0,82)	-4,63 (1,00) [-6,59;-2,67] <0,0001
DIA3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	276	131,16 (0,96)	127,4 (1,02)	-3,36 (0,87)	283	131,04 (0,95)	131,72 (1,01)	0,97 (0,87)	-4,33 (1,09) [-6,47;-2,19] <0,0001

MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für diastolischen und systolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**
		N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	282	79,25 (0,61)	77,41 (0,7)	-1,79 (0,61)	284	79,33 (0,62)	77,95 (0,68)	-1,3 (0,58)	-0,49 (0,74) [-1,94;0,96] 0,5077
DIA3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	283	79,25 (0,61)	77,99 (0,75)	-1,26 (0,67)	283	79,33 (0,62)	78,72 (0,73)	-0,57 (0,65)	-0,69 (0,84) [-2,34;0,96] 0,4115
DIA3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	282	132,04 (0,95)	127,33 (1,08)	-4,19 (0,93)	284	130,86 (0,97)	128,95 (1,05)	-1,98 (0,89)	-2,21 (1,13) [-4,42;0,0048] 0,0512
DIA3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	283	132,2 (0,95)	129,11 (1,14)	-2,36 (1,03)	283	131,02 (0,97)	131,22 (1,12)	0,22 (1)	-2,59 (1,30) [-5,14;-0,042] 0,0468
		Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**				
DIA3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	276	79,34 (0,63)	76,27 (0,72)	-2,98 (0,63)	284	79,33 (0,62)	77,95 (0,68)	-1,3 (0,58)	-1,69 (0,75) [-3,16;-0,21] 0,0248
DIA3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	276	79,34 (0,63)	77,38 (0,8)	-1,91 (0,72)	283	79,33 (0,62)	78,72 (0,73)	-0,57 (0,65)	-1,34 (0,87) [-3,05;0,37] 0,1250
DIA3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	276	130,96 (0,98)	125 (1,11)	-5,95 (0,96)	284	130,86 (0,97)	128,95 (1,05)	-1,98 (0,89)	-3,96 (1,14) [-6,19;-1,73] 0,0006
DIA3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	276	131,13 (0,98)	127,78 (1,21)	-3,21 (1,1)	283	131,02 (0,97)	131,22 (1,12)	0,22 (1)	-3,43 (1,34) [-6,06;-0,80] 0,0110

MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für diastolischen und systolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				**Gruppenunterschied**
		N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3006 52Wo	Blutdruck (diast.)	365	77,46 (0,51)	75,77 (0,52)	-1,95 (0,45)	355	77,18 (0,51)	77,13 (0,52)	-0,44 (0,46)	-1,5 (0,53) [-2,54;-0,46] 0,0049
	Blutdruck (syst.)	365	129,75 (0,81)	126,02 (0,84)	-2,99 (0,72)	355	129,57 (0,81)	128,86 (0,84)	-0,1 (0,73)	-2,89 (0,86) [-4,58;-1,2] 0,0008
		Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				
DIA3006 52Wo	Blutdruck (diast.)	360	77,61 (0,51)	75,69 (0,52)	-2,07 (0,45)	355	77,18 (0,51)	77,13 (0,52)	-0,44 (0,46)	-1,63 (0,53) [-2,67;-0,59] 0,0023
	Blutdruck (syst.)	360	130,39 (0,81)	125,27 (0,84)	-3,99 (0,72)	355	129,57 (0,81)	128,86 (0,84)	-0,1 (0,73)	-3,9 (0,86) [-5,59;-2,21] <0,0001

MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall.

Die Primäre Analyse der Studie **DIA3009** zeigt in Hinblick auf die Veränderung des **systolischen Blutdruckes** für den Beobachtungszeitraum von 104 Wochen in beiden Dosierungsarmen mit Metformin+Canagliflozin eine statistisch signifikante stärkere Reduktion als unter Vergleichstherapie (Metformin+Glimepirid). Nach 52 Wochen zeigt sich im Behandlungsarm Metformin+Canagliflozin 300 mg eine statistisch signifikante stärkere Reduktion als im Vergleichsarm. Unter Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 100 mg wird eine tendenziell stärkere Reduktion des systolischen Blutdruckes im Vergleich zur Behandlung mit Metformin+Glimepirid beobachtet, die jedoch nicht statistisch signifikant ist. Die unterstützenden Analysen sowie die Sensitivitätsanalysen bestätigen die dargestellten Ergebnisse.

In Bezug auf den **diastolischen Blutdruck** zeigt sich in der Primären Analyse unter Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 300 mg nach 52 Wochen eine statistisch signifikante stärkere Reduzierung als in der Vergleichstherapie (Metformin+Glimepirid). Unter Therapie mit Metformin+Canagliflozin 100 mg ist der Unterschied zur Vergleichstherapie nicht statistisch signifikant. Die Unterschiede nach einer Behandlungszeit von 104 Wochen sind in Bezug auf den diastolischen Blutdruck nicht signifikant, allerdings zeigt sich auch hier in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg eine Tendenz zu einer stärkeren Reduzierung des diastolischen Blutdrucks als in der Vergleichstherapie.

Dosiswechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie Canagliflozin(DIA3009):

In Tabelle 4-68 werden die 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen Canagliflozin für die Endpunkte systolischer und diastolischer Blutdruck gegenübergestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (systolischer Blutdruck: p= 0,66, diastolischer Blutdruck: p= 0,71).

Tabelle 4-68: Gegenüberstellung der 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen mit Canagliflozin für die Endpunkte systolischer und diastolischer Blutdruck

	Canagliflozin 100 mg			**Canagliflozin 300 mg**			**MWD**
Studie	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**IV,Random 95%-KI**
diastolischer Blutdruck							
DIA3009 104Wo	-1,74	9,0842	283	-2,03	9,6357	276	0,29 [-1,26; 1,84]
Test for overall effect: Z = 0,37 (P = 0,71)							
systolischer Blutdruck							
DIA3009 104Wo	-2,88	13,9628	283	-3,42	14,6197	276	0,54 [-1,83; 2,91]
Test for overall effect: Z = 0,45 (P = 0,66)							

In der Studie **DIA3006** zeigt sich in beiden Dosierungsarmen mit Metformin+Canagliflozin nach 52 Wochen eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des **systolischen Blutdruckes**

und des **diastolischen Blutdruckes** verglichen mit der Behandlung mit Metformin+Sitagliptin.

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.

Da die beiden eingeschlossenen Studien zu Canagliflozin unterschiedliche Vergleichstherapien hatten (DIA3009: Glimepirid, DIA3006: Sitagliptin), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-69: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	**Operationalisierung**[a]
DIA3009	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse bis Woche 52 bzw. Woche 104 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 52 bzw. Woche 104 Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 52 bzw. Woche 104 Akutes Nierenversagen: Anzahl der Patienten mit mindestens einem akuten Nierenversagen innerhalb von 52 bzw. 104 Wochen. Die Erhebung des akuten Nierenversagens erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC). Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52 bzw. Woche 104, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder einen Krankenhausaufenthalt verlängern
DIA3006	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse bis Woche 52 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 52 Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse bis Woche 52 Akutes Nierenversagen: Anzahl der Patienten mit mindestens einem akuten Nierenversagen innerhalb von 52 bzw. 104 Wochen. Die Erhebung des akuten Nierenversagens erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC). Unerwünschte Ereignisse bis Woche 52, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder einen Krankenhausaufenthalt verlängern

[a] Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden die in der Studie vorhandenen Definitionen verwendet; Definition Operationalisierung: FDA guidance for industry, (FDA, 2008) und Studienbericht DIA3009 (Janssen

Research & Development, 2012c) bzw. DIA3006 (Janssen Research & Development, 2012b); Patienten, deren UE vor Behandlungsende eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication).

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses

Studie	**Operationalisierung**[a]
DIA3009	Genitale Infektionen: Anzahl der Patienten mit mindestens einer genitalen mykotischen Infektion innerhalb von 52 bzw. 104 Wochen. Die Erhebung der genitalen mykotischen Infektionen erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC). Die genitalen Infektionen werden für Männer und Frauen getrennt dargestellt. Harnwegsinfektionen: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Harnwegsinfektion innerhalb von 52 bzw. 104 Wochen. Die Erhebung der Harnwegsinfektionen erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC). Osmotische Diurese: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das auf eine Osmotische Diurese zurückzuführen ist, innerhalb von 52 bzw. 104 Wochen. Die Erhebung der Osmotischen Diurese erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC). Reduziertes intravaskuläres Volumen: Anzahl der Patienten mit mindestens einem reduzierten intravaskulärem Volumen innerhalb von 52 bzw. 104 Wochen. Die Erhebung des reduzierten intravaskulärem Volumens erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC).
DIA3006	Genitale Infektionen: Anzahl der Patienten mit mindestens einer genitalen mykotischen Infektion innerhalb von 52 Wochen. Die Erhebung der genitalen mykotischen Infektionen erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC). Harnwegsinfektionen: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Harnwegsinfektion innerhalb von 52 Wochen. Die Erhebung der Harnwegsinfektionen erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC). Osmotische Diurese: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das auf eine Osmotische Diurese zurückzuführen ist, innerhalb von 52 Wochen. Die Erhebung der Osmotischen Diurese erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC). Reduziertes intravaskuläres Volumen: Anzahl der Patienten mit mindestens einem reduzierten intravaskulärem Volumen innerhalb von 52 Wochen. Die Erhebung des reduzierten intravaskulärem Volumens erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC).

[a] Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse wurden die in der Studie vorhandenen Definitionen verwendet

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses 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**
DIA3009	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
DIA3006	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses wird in den Studien DIA3009 und DIA3006 als niedrig eingeschätzt. Die Überwachung und Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte gemäß der Standards der Good Clinical Practice (GCP). Für die Endpunkte Harnwegsinfektionen bzw. Genitale Infektionen lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) für Harnwegsinfektionen bzw. Genitale mykotische Infektionen vor. In der SOC-Ebene sind Harnwegsinfektionen bzw. Genitale Infektionen angemessen zusammengefasst. Genitale Infektionen sind für Männer und Frauen aufgrund unterschiedlicher Definitionen getrennt dargestellt. Für die Endpunkte „Osmotische Diurese“ bzw. „Reduziertes intravaskuläres Volumen“ lag eine zusammengefasste Auswertung der MedDRA-Systemorganklassen (SOC) für verschiedene Terme, die eine Osmotische Diurese bzw. reduziertes intravaskuläres Volumen beschreiben, vor. Patienten, die mehrere Ereignisse aus den jeweiligen Klassen berichteten, wurden nur einmal in der Auswertung berücksichtigt.

Zu jedem Zeitpunkt der Erhebung waren die Endpunkterheber verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde in den Studien DIA3009 und DIA3006 bei Patienten im Rahmen des Safety Analysis Sets erhoben. Dieses schloss dieselben Patienten wie das modified Intent-to-Treat-Analysis-Set ein, d.h. Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation eingenommen haben. Jedoch konnte sich die Behandlungszuteilung zwischen den beiden Analysis Sets unterscheiden, da die Daten zur Sicherheit gemäß der vorherrschenden Behandlung (d.h. die Behandlung, der die Patienten die meiste Zeit ausgesetzt waren) erhoben wurden. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

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 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie	**UE**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**HR [95%-KI] p-Wert**	**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**				
DIA3009 52 Wo.	alle UE	284	178 (62,7)	287	169 (58,9)	n.b.*	1,17 [0,84; 1,64] 0,3537	1,06 [0,93; 1,21] 0,3539	0,04 [-0,04; 0,12] 0,3532
	schwerwiegende UE	284	10 (3,5)	287	14 (4,9)	n.b.*	0,71 [0,31; 1,63] 0,4211	0,72 [0,33; 1,60] 0,4215	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,4185
	UE, die zum Studienabbruch führten	284	12 (4,2)	287	15 (5,2)	n.b.*	0,80 [0,37; 1,74] 0,5738	0,81 [0,39; 1,70] 0,5739	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,5728
	Akutes Nierenversagen	284	1 (0,4)	287	0 (0,0)	n.b.*	3,04 [0,12; 75,00] 0,4962	3,03 [0,12; 74,11] 0,4965	0,00 [-0,01; 0,01] 0,4758
	UE, die zu einem Krankenhaus-aufenthalt führten oder verlängerten	284	9 (3,2)	287	11 (3,8)	n.b.*	0,82 [0,33; 2,01] 0,6667	0,83 [0,35; 1,96] 0,6667	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,6660
DIA3009 104 Wo.	alle UE	284	198 (69,7)	286	184 (64,3)	0,975 [0,797;1,193] 0,805	1,28 [0,90; 1,81] 0,1721	1,08 [0,97; 1,22] 0,1724	0,05 [-0,02; 0,13] 0,1710
	schwerwiegende UE	284	20 (7,0)	286	22 (7,7)	0,627 [0,328;1,195] 0,1558	0,91 [0,48; 1,71] 0,7665	0,92 [0,51; 1,64] 0,7665	-0,01 [-0,05;0,04] 0,7664
	UE, die zum Studienabbruch führten	284	16 (5,6)	286	17 (5,9)	0,788 [0,385;1,612] 0,5140	0,94 [0,47; 1,91] 0,8740	0,95 [0,49; 1,84] 0,8740	0,00 [-0,04; 0,04] 0,8740
	Akutes Nierenversagen	284	2 (0,7)	286	1 (0,3)	0,85 [0,06;12,34] 0,9077	2,02 [0,18; 22,42] 0,5665	2,01 [0,18; 22,09] 0,5666	0,00 [-0,01; 0,02] 0,5589
	UE, die zu einem Krankenhaus-aufenthalt führten oder verlängerten	284	19 (6,7)	286	18 (6,3)	0,742 [0,370;1,485] 0,3989	1,07 [0,55; 2,08] 0,8477	1,06 [0,57; 1,98] 0,8477	0,00 [-0,04; 0,04] 0,8477

Studie	**UE**	**Metformin + Canagliflozin 300 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**HR [95%-KI] p-Wert**	**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**				
DIA3009 52 Wo.	alle UE	278	185 (66,5)	287	169 (58,9)	n.b.*	1,39 [0,99; 1,96] 0,0601	1,13 [0,99; 1,28] 0,0603	0,08 [0,00; 0,16] 0,0588
	schwerwiegende UE	278	12 (4,3)	287	14 (4,9)	n.b.*	0,88 [0,40; 1,94] 0,7503	0,88 [0,42; 1,88] 0,7503	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,7499
	UE, die zum Studienabbruch führten	278	20 (7,2)	287	15 (5,2)	n.b.*	1,41 [0,70; 2,80] 0,3340	1,38 [0,72; 2,63] 0,3344	0,02 [-0,02; 0,06] 0,3328
	Akutes Nierenversagen	278	1 (0,4)	287	0 (0,0)	n.b.*	3,11 [0,13; 76,62] 0,4880	3,10 [0,13; 75,70] 0,4882	0,00 [-0,01; 0,01] 0,4735
	UE, die zu einem Krankenhaus-aufenthalt führten oder verlängerten	278	11 (4,0)	287	11 (3,8)	n.b.*	1,03 [0,44; 2,42] 0,9392	1,03 [0,46; 2,34] 0,9392	0,00 [-0,03; 0,03] 0,9393
DIA3009 104 Wo.	alle UE	277	209 (75,5)	286	184 (64,3)	1,105 [0,896;1,362] 0,3502	1,70 [1,18; 2,45] 0,0042	1,17 [1,05; 1,31] 0,0043	0,11 [0,04; 0,19] 0,0038
	schwerwiegende UE	277	19 (6,9)	286	22 (7,7)	0,626 [0,330;1,184] 0,1498	0,88 [0,47; 1,67] 0,7039	0,89 [0,49; 1,61] 0,7039	-0,01 [-0,05;0,03] 0,7034
	UE, die zum Studienabbruch führten	277	27 (9,7)	286	17 (5,9)	1,386 [0,707;2,720] 0,3421	1,71 [0,91; 3,21] 0,0959	1,64 [0,91; 2,94] 0,0969	0,04 [-0,01; 0,08] 0,0931
	Akutes Nierenversagen	277	3 (1,1)	286	1 (0,3)	1,37 [0,10;18,27] 0,8101	3,12 [0,32; 30,18] 0,3257	3,10 [0,32; 29,60] 0,3262	0,01 [-0,01; 0,02] 0,3038
	UE, die zu einem Krankenhaus-aufenthalt führten oder verlängerten	277	17 (6,1)	286	18 (6,3)	0,688 [0,342;1,383] 0,2940	0,97 [0,49; 1,93] 0,9387	0,98 [0,51; 1,85] 0,9387	0,00 [-0,04; 0,04] 0,9387

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; n.b.: nicht berichtet. * Cox-Modelle ließen sich nur für den Zeitpunkt 104 Wochen berechnen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse)

Studie	**UE**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**HR [95%-KI] p-Wert**	**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**				
DIA3009 52 Wo.	alle UE	284	178 (62,7)	287	184 (64,1)	n.b.*	0,94 [0,67; 1,32] 0,7218	0,98 [0,86; 1,11] 0,7219	-0,01 [-0,09; 0,06] 0,7218
	schwerwiegende UE	284	10 (3,5)	287	17 (5,9)	n.b.*	0,58 [0,26; 1,29] 0,1810	0,59 [0,28; 1,28] 0,1819	-0,02 [-0,06; 0,01] 0,1751
	UE, die zum Studienabbruch führten	284	12 (4,2)	287	16 (5,6)	n.b.*	0,75 [0,35; 1,61] 0,4566	0,76 [0,37; 1,57] 0,4569	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,4547
	Akutes Nierenversagen	284	1 (0,4)	287	0 (0,0)	n.b.*	3,04 [0,12; 75,00] 0,4962	3,03 [0,12; 74,11] 0,4965	0,00 [-0,01; 0,01] 0,4758
	UE, die zu einem Krankenhaus-aufenthalt führten oder verlängerten	284	9 (3,2)	287	13 (4,5)	n.b.*	0,69 [0,29; 1,64] 0,4007	0,70 [0,30; 1,61] 0,4011	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,3976
DIA3009 104 Wo.	alle UE	284	198 (69,7)	286	202 (70,6)	0,978 [0,804;1,190] 0,8257	0,96 [0,67; 1,37] 0,8121	0,99 [0,89; 1,10] 0,8121	-0,01 [-0,08;0,07] 0,8121
	schwerwiegende UE	284	20 (7,0)	286	31 (10,8)	0,572 [0,319;1,029] 0,0622	0,62 [0,35; 1,12] 0,1149	0,65 [0,38; 1,11] 0,1159	-0,04 [-0,08;0,01] 0,1113
	UE, die zum Studienabbruch führten	284	16 (5,6)	286	18 (6,3)	0,883 [0,441;1,768] 0,7264	0,89 [0,44; 1,78] 0,7395	0,90 [0,47; 1,72] 0,7396	-0,01 [-0,05;0,03] 0,7394
	Akutes Nierenversagen	284	2 (0,7)	286	2 (0,7)	0,63 [0,09; 4,59] 0,6439	1,01 [0,14; 7,20] 0,9944	1,01 [0,14; 7,10] 0,9944	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9944
	UE, die zu einem Krankenhaus-aufenthalt führten oder verlängerten	284	19 (6,7)	286	25 (8,7)	0,703 [0,376;1,313] 0,2690	0,75 [0,40; 1,39] 0,3603	0,77 [0,43; 1,36] 0,3607	-0,02 [-0,06;0,02] 0,3584

Studie	UE	Metformin + Canagliflozin 300 mg		Metformin + Glimepirid		HR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°
		N	n (%)	N	n (%)				
DIA3009 52 Wo.	alle UE	278	185 (66,5)	287	184 (64,1)	n.b.*	1,11 [0,79; 1,58] 0,5433	1,04 [0,92; 1,17] 0,5431	0,02 [-0,05; 0,10] 0,5430
	schwerwiegende UE	278	12 (4,3)	287	17 (5,9)	n.b.*	0,72 [0,34; 1,53] 0,3888	0,73 [0,35; 1,50] 0,3892	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,3854
	UE, die zum Studienabbruch führten	278	20 (7,2)	287	16 (5,6)	n.b.*	1,31 [0,67; 2,59] 0,4320	1,29 [0,68; 2,44] 0,4322	0,02 [-0,02; 0,06] 0,4314
	Akutes Nierenversagen	278	1 (0,4)	287	0 (0,0)	n.b.*	3,11 [0,13; 76,62] 0,4880	3,10 [0,13; 75,70] 0,4882	0,00 [-0,01; 0,01] 0,4735
	UE, die zu einem Krankenhaus-aufenthalt führten oder verlängerten	278	11 (4,0)	287	13 (4,5)	n.b.*	0,87 [0,38; 1,97] 0,7359	0,87 [0,40; 1,92] 0,7360	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,7355
DIA3009 104 Wo.	alle UE	277	209 (75,5)	286	202 (70,6)	1.107 [0,903;1,357] 0,3274	1,28 [0,88; 1,86] 0,1981	1,07 [0,97; 1,18] 0,1977	0,05 [-0,02; 0,12] 0,1965
	schwerwiegende UE	277	19 (6,9)	286	31 (10,8)	0,573 [0,323;1,018] 0,0574	0,61 [0,33; 1,10] 0,0997	0,63 [0,37; 1,09] 0,1009	-0,04 [-0,09;0,01] 0,0951
	UE, die zum Studienabbruch führten	277	27 (9,7)	286	18 (6,3)	1,554 [0,819;2,949] 0,1770	1,61 [0,86; 2,99] 0,1337	1,55 [0,87; 2,75] 0,1346	0,03 [-0,01; 0,08] 0,1313
	Akutes Nierenversagen	277	3 (1,1)	286	2 (0,7)	1,02 [0,14; 7,61] 0,9857	1,55 [0,26; 9,38] 0,6303	1,55 [0,26; 9,20] 0,6303	0,00 [-0,01; 0,02] 0,6286
	UE, die zu einem Krankenhaus-aufenthalt führten oder verlängerten	277	17 (6,1)	286	25 (8,7)	0,656 [0,353;1,218] 0,1817	0,68 [0,36; 1,29] 0,2420	0,70 [0,39; 1,27] 0,2429	-0,03 [-0,07;0,02] 0,2379

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; n.b.: nicht berichtet. * Cox-Modelle ließen sich nur für den Zeitpunkt 104 Wochen berechnen.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Studie	**UE**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA3009 52 Wo.	alle UE	284	156 (54,9)	287	169 (58,9)	0,85 [0,61; 1,19] 0,3400	0,93 [0,81; 1,08] 0,3405	-0,04 [-0,12; 0,04] 0,3396
	schwerwiegende UE	284	7 (2,5)	287	14 (4,9)	0,49 [0,20; 1,24] 0,1327	0,51 [0,21; 1,23] 0,1338	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,1241
	UE, die zum Studienabbruch führten	284	9 (3,2)	287	15 (5,2)	0,59 [0,26; 1,38] 0,2252	0,61 [0,27; 1,36] 0,2260	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,2194
	Akutes Nierenversagen	284	1 (0,4)	287	0 (0,0)	3,04 [0,12; 75,00] 0,4962	3,03 [0,12; 74,11] 0,4965	0,00 [-0,01; 0,01] 0,4758
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten oder verlängerten	284	6 (2,1)	287	11 (3,8)	0,54 [0,20; 1,48] 0,2333	0,55 [0,21; 1,47] 0,2341	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,2253
DIA3009 104 Wo.	alle UE	284	172 (60,6)	286	184 (64,3)	0,85 [0,61; 1,20] 0,3526	0,94 [0,83; 1,07] 0,3529	-0,04 [-0,12; 0,04] 0,3521
	schwerwiegende UE	284	15 (5,3)	286	22 (7,7)	0,67 [0,34; 1,32] 0,2454	0,69 [0,36; 1,30] 0,2462	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,2420
	UE, die zum Studienabbruch führten	284	11 (3,9)	286	17 (5,9)	0,64 [0,29; 1,39] 0,2562	0,65 [0,31; 1,37] 0,2569	-0,02 [-0,06; 0,01] 0,2518
	Akutes Nierenversagen	284	2 (0,7)	286	1 (0,3)	2,02 [0,18; 22,42] 0,5665	2,01 [0,18; 22,09] 0,5666	0,00 [-0,01; 0,02] 0,5589
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten oder verlängerten	284	14 (4,9)	286	18 (6,3)	0,77 [0,38; 1,58] 0,4803	0,78 [0,40; 1,54] 0,4806	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,4789

Studie	UE	Metformin + Canagliflozin 300 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°
		N	n (%)	N	n (%)			
DIA3009 52 Wo.	alle UE	278	174 (62,6)	287	169 (58,9)	1,17 [0,83; 1,64] 0,3675	1,06 [0,93; 1,21] 0,3674	0,04 [-0,04; 0,12] 0,3669
	schwerwiegende UE	278	9 (3,2)	287	14 (4,9)	0,65 [0,28; 1,53] 0,3271	0,66 [0,29; 1,51] 0,3277	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,3219
	UE, die zum Studienabbruch führten	278	17 (6,1)	287	15 (5,2)	1,18 [0,58; 2,41] 0,6481	1,17 [0,60; 2,30] 0,6482	0,01 [-0,03; 0,05] 0,6481
	Akutes Nierenversagen	278	0 (0,0)	287	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten oder verlängerten	278	8 (2,9)	287	11 (3,8)	0,74 [0,29; 1,88] 0,5303	0,75 [0,31; 1,84] 0,5306	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,5279
DIA3009 104 Wo.	alle UE	277	189 (68,2)	286	184 (64,3)	1,19 [0,84; 1,69] 0,3287	1,06 [0,94; 1,19] 0,3285	0,04 [-0,04; 0,12] 0,3278
	schwerwiegende UE	277	12 (4,3)	286	22 (7,7)	0,54 [0,26; 1,12] 0,0986	0,56 [0,28; 1,12] 0,0998	-0,03 [-0,07; 0,01] 0,0921
	UE, die zum Studienabbruch führten	277	20 (7,2)	286	17 (5,9)	1,23 [0,63; 2,40] 0,5418	1,21 [0,65; 2,27] 0,5420	0,01 [-0,03; 0,05] 0,5417
	Akutes Nierenversagen	277	1 (0,4)	286	1 (0,3)	1,03 [0,06; 16,59] 0,9819	1,03 [0,06; 16,43] 0,9819	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9819
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten oder verlängerten	277	10 (3,6)	286	18 (6,3)	0,56 [0,25; 1,23] 0,1480	0,57 [0,27; 1,22] 0,1491	-0,03 [-0,06; 0,01] 0,1407

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; n.b.: nicht berichtet. * Cox-Modelle ließen sich für die Sensitivitätsanalyse nicht berechnen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**UE**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA3006 52 Wo.	alle UE	368	266 (72,3)	366	236 (64,5)	1,44 [1,05; 1,96] 0,0233	1,12 [1,02; 1,24] 0,0236	0,08 [0,01; 0,15] 0,0226
	schwerwiegende UE	368	15 (4,1)	366	18 (4,9)	0,82 [0,41; 1,66] 0,5826	0,83 [0,42; 1,62] 0,5827	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,5821
	UE, die zum Studienabbruch führten	368	19 (5,2)	366	16 (4,4)	1,19 [0,60; 2,35] 0,6153	1,18 [0,62;2,26] 0,6154	0,01 [-0,02; 0,04] 0,6147
	Akutes Nierenversagen	368	0 (0,0)	366	1 (0,3)	0,33 [0,01; 8,14] 0,4984	0,33 [0,01; 8,11] 0,4985	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,4770
	UE, die zu einem Krankenhaus-aufenthalt führten oder verlängerten	368	15 (4,1)	366	17 (4,6)	0,87 [0,43; 1,77] 0,7062	0,88 [0,45; 1,73] 0,7062	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,7062
Studie	**UE**	**Metformin + Canagliflozin 300 mg**		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
DIA3006 52 Wo.	alle UE	367	230 (62,7)	366	236 (64,5)	0,92 [0,68; 1,25] 0,6106	0,97 [0,87; 1,08] 0,6106	-0,02 [-0,09; 0,05] 0,6105
	schwerwiegende UE	367	12 (3,3)	366	18 (4,9)	0,65 [0,31; 1,38] 0,2633	0,66 [0,32; 1,36] 0,2638	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,2598
	UE, die zum Studienabbruch führten	367	12 (3,3)	366	16 (4,4)	0,74 [0,34; 1,59] 0,4380	0,75 [0,36; 1,56] 0,4383	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,4364
	Akutes Nierenversagen	367	0 (0,0)	366	1 (0,3)	0,33 [0,01; 8,16] 0,4994	0,33 [0,01; 8,13] 0,4996	-0,00 [-0,01; 0,00] 0,4773
	UE, die zu einem Krankenhaus-aufenthalt führten oder verlängerten	368	10 (2,7)	366	17 (4,6)	0,58 [0,26; 1,27] 0,1725	0,59 [0,27; 1,26] 0,1732	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,1672

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen.

In der **DIA3009** zeigten sich bei Betrachtung der Hazard Ratios in der Primären Analyse nach 104 Wochen keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsgruppen (Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Glimepirid und Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Glimepirid) im Hinblick auf die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse, die Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Zahl der unerwünschten Ereignisse, die zu Studienabbruch führten und der Zahl der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Krankenhausaufenthalt bzw. einem verlängertem Krankenhausaufenthalt führten. Die unterstützende Analyse bestätigt die dargestellten Ergebnisse. Im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse wurden hier die Hazard Ratios dargestellt und interpretiert, um die Zeitspanne bis zum ersten unerwünschten Ereignis zu berücksichtigen. Für die Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse zeigt das Hazard Ratio im Beobachtungszeitraum von 104 Wochen in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg zwar keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, die anderen Effektschätzer weisen jedoch auf einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Vergleichstherapie hin. Unter Therapie mit Metformin+Canagliflozin 100 mg ist dieser Unterschied auch bei Betrachtung der restlichen Effektschätzer nicht zu beobachten.

Im Beobachtungszeitraum von **52 Wochen** ließen sich keine Cox-Modelle zur Berechnung des Hazard Ratios bilden, daher werden zur Interpretation der Daten die Odds Ratios herangezogen. Anhand dieser Effektschätzer zeigen sich bezüglich des Auftretens Unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie **DIA3006** zeigen sich im Hinblick auf den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse lediglich bei der Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse in einer Behandlungsgruppe statistisch signifikante Unterschiede gegenüber der Vergleichstherapie. So wurden in der Metformin+Canagliflozin 100 mg-Gruppe bei 72,3% der Patienten unerwünschte Ereignisse berichtet, während diese in der Metformin+Sitagliptin 100 mg-Gruppe bei 64,5% der Patienten beobachtet wurden. In der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg zeigten sich diese Unterschiede zur Vergleichstherapie nicht mehr. So wurden in der Metformin+Canagliflozin 300 mg-Gruppe bei 62,7% der Patienten und in der Metformin+Sitagliptin 100 mg-Gruppe bei 64,5% der Patienten unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Im Hinblick auf Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und auf Unerwünschte Ereignisse, die zu Studienabbruch oder einen Krankenhausaufenthalt führten bzw. diesen verlängerten, zeigten sich in dieser Studie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analyse)

Studie	**UE**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**HR [95%-KI] p-Wert**	**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**				
DIA3009 52 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	135	24 (17,8)	135	3 (2,2)	n.b.*	9,51 [2,79; 32,43] 0,0003	8,00 [2,47; 25,94] 0,0005	0,16 [0,09; 0,22] <0,0001
	männliche Genitalinfektionen	149	8 (5,4)	152	0 (0,0)	n.b.*	18,32 [1,05; 320,35] 0,0464	17,34 [1,01; 297,77] 0,0492	0,05 [0,02; 0,09] 0,0057
	Infektionen der Harnwege	284	14 (4,9)	287	10 (3,5)	n.b.*	1,44 [0,63; 3,29] 0,3918	1,41 [0,64; 3,13] 0,3922	0,01 [-0,02; 0,05] 0,3896
	Osmotische Diurese	284	15 (5,3)	287	3 (1,0)	n.b.*	5,28 [1,51; 18,44] 0,0091	5,05 [1,48; 17,26] 0,0098	0,04 [0,01; 0,07] 0,0036
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	284	7 (2,5)	287	3 (1,0)	n.b.*	2,39 [0,61; 9,35] 0,2096	2,36 [0,62; 9,03] 0,2105	0,01 [-0,01; 0,04] 0,1963
DIA3009 104 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	134	26 (19,4)	135	3 (2,2)	9,05 [2,67;30,63] 0,0004	10,59 [3,12; 35,95] 0,0002	8,73 [2,71; 28,16] 0,0003	0,17 [0,10; 0,24] <0,0001
	männliche Genitalinfektionen	150	10 (6,7)	151	0 (0,0)	n.b.	22,64 [1,31; 390,02] 0,0317	21,14 [1,25; 357,52] 0,0345	0,07 [0,03; 0,11] 0,0017
	Infektionen der Harnwege	284	21 (7,4)	286	13 (4,5)	1,08 [0,54;2,157] 0,8310	1,68 [0,82; 3,42] 0,1548	1,63 [0,83; 3,19] 0,1558	0,03 [-0,01; 0,07] 0,1506
	Osmotische Diurese	284	15 (5,3)	286	3 (1,0)	5,86 [1,51;22,70] 0,0104	5,26 [1,51; 18,37] 0,0093	5,04 [1,47; 17,20] 0,0099	0,04 [0,01; 0,07] 0,0037

	Reduziertes intravaskuläres Volumen	284	7 (2,5)	286	4 (1,4)	1,14 [0,30; 4,39] 0,8461	1,78 [0,52; 6,15] 0,3612	1,76 [0,52; 5,95] 0,3617	0,01 [-0,01; 0,03] 0,3550
Studie	**UE**	**Metformin + Canagliflozin 300 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**HR [95%-KI] p-Wert**	**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**				
DIA3009 52 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	148	37 (25,0)	135	3 (2,2)	n.b.*	14,67 [4,40; 48,86] <0,0001	11,25 [3,55; 35,64] <0,0001	0,23 [0,15; 0,30] <0,0001
	männliche Genitalinfektionen	130	4 (3,1)	152	0 (0,0)	n.b.*	10,85 [0,58; 203,44] 0,1109	10,52 [0,57; 193,52] 0,1133	0,03 [0,00; 0,06] 0,0633
	Infektionen der Harnwege	278	15 (5,4)	287	10 (3,5)	n.b.*	1,58 [0,70; 3,58] 0,2730	1,55 [0,71; 3,39] 0,2736	0,02 [-0,01; 0,05] 0,2704
	Osmotische Diurese	278	16 (5,8)	287	3 (1,0)	n.b.*	5,78 [1,67; 20,07] 0,0057	5,51 [1,62; 18,69] 0,0062	0,05 [0,02; 0,08] 0,0019
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	278	5 (1,8)	287	3 (1,0)	n.b.*	1,73 [0,41; 7,32] 0,4541	1,72 [0,42; 7,13] 0,4544	0,01 [-0,01; 0,03] 0,4503
DIA3009 104 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	148	37 (25,0)	135	3 (2,2)	11,95 [3,58; 39,89] <0,0001	14,67 [4,40; 48,86] <0,0001	11,25 [3,55; 35,64] <0,0001	0,23 [0,15; 0,30] <0,0001
	männliche Genitalinfektionen	129	4 (3,1)	151	0 (0,0)	n.b.	10,86 [0,58; 203,73] 0,1107	10,53 [0,57; 193,73] 0,1131	0,03 [0,00; 0,06] 0,0632
	Infektionen der Harnwege	277	20 (7,2)	286	13 (4,5)	1,16 [0,53; 2,51] 0,7141	1,63 [0,80; 3,35] 0,1804	1,59 [0,81; 3,13] 0,1813	0,03 [-0,01; 0,07] 0,1776
	Osmotische Diurese	277	16 (5,8)	286	3 (1,0)	7,60 [1,96;29,39] 0,0033	5,78 [1,67; 20,07] 0,0057	5,51 [1,62; 18,69] 0,0062	0,05 [0,02; 0,08] 0,0019

Reduziertes intravaskuläres Volumen	277	6 (2,2)	286	4 (1,4)	0,99 [0,26; 3,79] 0,9925	1,56 [0,44; 5,59] 0,4941	1,55 [0,44; 5,43] 0,4943	0,01 [-0,01; 0,03] 0,4920

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); n.b. nicht berechenbar. * Cox-Modelle ließen sich nur für den Zeitpunkt 104 Wochen berechnen.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Unterstützende Analyse)

Studie	**UE**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**HR [95%-KI] p-Wert**	**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**				
DIA3009 52 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	135	24 (17,8)	135	5 (3,7)	n.b.*	5,62 [2,08; 15,22] 0,0007	4,80 [1,89; 12,21] 0,0010	0,14 [0,07; 0,21] 0,0001
	männliche Genitalinfektionen	149	8 (5,4)	152	1 (0,7)	n.b.*	8,57 [1,06; 69,37] 0,0441	8,16 [1,03; 64,45] 0,0465	0,05 [0,01; 0,09] 0,0162
	Infektionen der Harnwege	284	14 (4,9)	287	10 (3,5)	n.b.*	1,44 [0,63; 3,29] 0,3918	1,41 [0,64; 3,13] 0,3922	0,01 [-0,02; 0,05] 0,3896
	Osmotische Diurese	284	15 (5,3)	287	4 (1,4)	n.b.*	3,95 [1,29; 12,04] 0,0159	3,79 [1,27; 11,28] 0,0167	0,04 [0,01; 0,07] 0,0094
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	284	7 (2,5)	287	5 (1,7)	n.b.*	1,43 [0,45; 4,54] 0,5492	1,41 [0,45; 4,41] 0,5494	0,01 [-0,02; 0,03] 0,5475
DIA3009 104 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	134	26 (19,4)	135	7 (5,2)	4,34 [1,86; 10,13] 0,0007	4,40 [1,84; 10,54] 0,0009	3,74 [1,68; 8,32] 0,0012	0,14 [0,07; 0,22] 0,0003
	männliche Genitalinfektionen	150	10 (6,7)	151	1 (0,7)	11,07 [1,34; 91,76] 0,0259	10,71 [1,35; 84,78] 0,0246	10,07 [1,30; 77,66] 0,0267	0,06 [0,02; 0,10] 0,0050
	Infektionen der Harnwege	284	21 (7,4)	286	13 (4,5)	1,42 [0,72; 2,81] 0,3150	1,68 [0,82; 3,42] 0,1548	1,63 [0,83; 3,19] 0,1558	0,03 [-0,01; 0,07] 0,1506
	Osmotische Diurese	284	15 (5,3)	286	4 (1,4)	4,43 [1,33; 14,79] 0,0156	3,93 [1,29; 11,99] 0,0162	3,78 [1,27; 11,24] 0,0169	0,04 [0,01; 0,07] 0,0095
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	284	7 (2,5)	286	8 (2,8)	0,74 [0,26; 2,10] 0,5661	0,88 [0,31; 2,45] 0,8043	0,88 [0,32; 2,40] 0,8044	0,00 [-0,03; 0,02] 0,8042

Studie	UE	Metformin + Canagliflozin 300 mg		Metformin + Glimepirid		HR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°
		N	n (%)	N	n (%)				
DIA3009 52 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	148	37 (25,0)	135	5 (3,7)	n.b.*	8,67 [3,29; 22,81] <0,0001	6,75 [2,73; 16,67] <0,0001	0,21 [0,14; 0,29] <0,0001
	männliche Genitalinfektionen	130	4 (3,1)	152	1 (0,7)	n.b.*	4,79 [0,53; 43,44] 0,1634	4,68 [0,53; 41,32] 0,1652	0,02 [-0,01; 0,06] 0,1427
	Infektionen der Harnwege	278	15 (5,4)	287	10 (3,5)	n.b.*	1,58 [0,70; 3,58] 0,2730	1,55 [0,71; 3,39] 0,2736	0,02 [-0,01; 0,05] 0,2704
	Osmotische Diurese	278	16 (5,8)	287	4 (1,4)	n.b.*	4,32 [1,43; 13,09] 0,0097	4,13 [1,40; 12,20] 0,0103	0,04 [0,01; 0,07] 0,0051
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	278	5 (1,8)	287	5 (1,7)	n.b.*	1,03 [0,30; 3,61] 0,9595	1,03 [0,30; 3,53] 0,9595	0,00 [-0,02; 0,02] 0,9595
DIA3009 104 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	148	37 (25,0)	135	7 (5,2)	5,82 [2,58; 13,10] <0,0001	6,10 [2,61; 14,22] <0,0001	4,82 [2,22; 10,45] <0,0001	0,20 [0,12; 0,28] <0,0001
	männliche Genitalinfektionen	129	4 (3,1)	151	1 (0,7)	3,03 [0,30; 30,29] 0,3447	4,80 [0,53; 43,50] 0,1631	4,68 [0,53; 41,36] 0,1649	0,02 [-0,01; 0,06] 0,1425
	Infektionen der Harnwege	277	20 (7,2)	286	13 (4,5)	1,54 [0,74; 3,18] 0,2458	1,63 [0,80; 3,35] 0,1804	1,59 [0,81; 3,13] 0,1813	0,03 [-0,01; 0,07] 0,1776
	Osmotische Diurese	277	16 (5,8)	286	4 (1,4)	5,76 [1,74; 19,06] 0,0042	4,32 [1,43; 13,09] 0,0097	4,13 [1,40; 12,20] 0,0103	0,04 [0,01; 0,07] 0,0051
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	277	6 (2,2)	286	8 (2,8)	0,65 [0,22; 1,88] 0,4225	0,77 [0,26; 2,25] 0,6316	0,77 [0,27; 2,20] 0,6317	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,6299

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); n.b. nicht berechenbar. * Cox-Modelle ließen sich nur für den Zeitpunkt 104 Wochen berechnen.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Studie	**UE**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA3009 52 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	135	21 (15,6)	135	3 (2,2)	8,11 [2,36; 27,88] 0,0009	7,00 [2,14; 22,92] 0,0013	0,13 [0,07; 0,20] <0,0001
	männliche Genitalinfektionen	149	5 (3,4)	152	0 (0,0)	11,61 [0,64; 211,83] 0,0980	11,22 [0,63; 201,14] 0,1006	0,03 [0,00; 0,06] 0,0362
	Infektionen der Harnwege	284	7 (2,5)	287	10 (3,5)	0,70 [0,26; 1,87] 0,4757	0,71 [0,27; 1,83] 0,4760	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,4730
	Osmotische Diurese	284	14 (4,9)	287	3 (1,0)	4,91 [1,40; 17,27] 0,0132	4,72 [1.37; 16,23] 0,0139	0,04 [0,01; 0,07] 0,0062
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	284	7 (2,5)	287	3 (1,0)	2,39 [0,61; 9,35] 0,2096	2,36 [0,62; 9,03] 0,2105	0,01 [-0,01; 0,04] 0,1963
DIA3009 104 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	134	21 (15,7)	135	3 (2,2)	8,18 [2,38; 28,13] 0,0009	7,05 [2,15; 23,09] 0,0012	0,13 [0,07; 0,20] <0,0001
	männliche Genitalinfektionen	150	6 (4,0)	151	0 (0,0)	13,63 [0,76; 244,13] 0,0760	13,09 [0,74; 230,25] 0,0788	0,04 [0,01; 0,07] 0,0197
	Infektionen der Harnwege	284	10 (3,5)	286	13 (4,5)	0,77 [0,33; 1,78] 0,5354	0,77 [0,35; 1,74] 0,5356	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,5340
	Osmotische Diurese	284	14 (4,9)	286	3 (1,0)	4,89 [1,39; 17,21] 0,0134	4,70 [1,37; 16,18] 0,0141	0,04 [0,01; 0,07] 0,0062
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	284	7 (2,5)	286	4 (1,4)	1,78 [0,52; 6,15] 0,3612	1,76 [0,52; 5,95] 0,3617	0,01 [-0,01; 0,03] 0,3550

Studie	**UE**	**Metformin + Canagliflozin 300 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA3009 52 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	148	29 (19,6)	135	3 (2,2)	10,72 [3,18; 36,11] 0,0001	8,82 [2,75; 28,28] 0,0003	0,17 [0,11; 0,24] <0,0001
	männliche Genitalinfektionen	130	4 (3,1)	152	0 (0,0)	10,85 [0,58; 203,44] 0,1109	10,52 [0,57; 193,52] 0,1133	0,03 [0,00; 0,06] 0,0633
	Infektionen der Harnwege	278	13 (4,7)	287	10 (3,5)	1,36 [0,59; 3,15] 0,4750	1,34 [0,60; 3,01] 0,4753	0,01 [-0,02; 0,04] 0,4743
	Osmotische Diurese	278	16 (5,8)	287	3 (1,0)	5,78 [1,67; 20,07] 0,0057	5,51 [1.62; 18,69] 0,0062	0,05 [0,02; 0,08] 0,0019
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	278	4 (1,4)	287	3 (1,0)	1,38 [0,31; 6,23] 0,6737	1,38 [0,31; 6,09] 0,6738	0,00 [-0,01; 0,02] 0,6732
DIA3009 104 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	148	29 (19,6)	135	3 (2,2)	10,72 [3,18; 36,11] 0,0001	8,82 [2,75; 28,28] 0,0003	0,17 [0,11; 0,24] <0,0001
	männliche Genitalinfektionen	129	4 (3,1)	151	0 (0,0)	10,86 [0,58; 203,73] 0,1107	10,53 [0,57; 193,73] 0,1131	0,03 [0,00; 0,06] 0,0632
	Infektionen der Harnwege	277	16 (5,8)	286	13 (4,5)	1,29 [0,61; 2,73] 0,5099	1,27 [0,62; 2,59] 0,5101	0,01 [-0,02; 0,05] 0,5095
	Osmotische Diurese	277	16 (5,8)	286	3 (1,0)	5,78 [1,67; 20,07] 0,0057	5,51 [1,62; 18,69] 0,0062	0,05 [0,02; 0,08] 0,0019
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	277	4 (1,4)	286	4 (1,4)	1,03 [0,26; 4,17] 0,9637	1,03 [0,26; 4,09] 0,9637	0,00 [-0,02; 0,02] 0,9637

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); n.b. nicht berechenbar. Cox-Modelle ließen sich für die Sensitivitätsanalyse nicht berechnen.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**UE**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**
		N	**n (%)**	**N**	**n (%)**			
DIA3006 52 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	368	30 (8,2)	366	6 (1,6)	5,33 [2,19;12,96] 0,0002	4,97 [2,09;11,80] 0,0003	0,07 [0,03;0,10] <0,0001
	männliche Genitalinfektionen	368	9 (2,4)	366	2 (0,5)	4,56 [0,98;21,26] 0,0532	4,48 [0,97;20,57] 0,0541	0,02 [0,00;0,04] 0,0334
	Infektionen der Harnwege	368	29 (7,9)	366	23 (6,3)	1,28 [0,72;2,25] 0,4003	1,25 [0,74;2,13] 0,4006	0,02 [-0,02;0,05] 0,3990
	Osmotische Diurese	368	30 (8,2)	366	7 (1,9)	4,55 [1,97;10,50] 0,0004	4,26 [1,90;9,58] 0,0005	0,06 [0,03;0,09] <0,0001
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	368	4 (1,1)	366	7 (1,9)	0,56 [0,16;1,94] 0,3636	0,57 [0,17;1,92] 0,3640	-0,01 [-0,03;0,01] 0,3574
		Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				
DIA3006 52 Wo.	weibliche Genitalinfektionen - allgemeine Definition	367	29 (7,9)	366	6 (1,6)	5,15 [2,11;12,55] 0,0003	4,82 [2,03;11,47] 0,0004	0,06 [0,03;0,09] <0,0001
	männliche Genitalinfektionen	367	4 (1,1)	366	2 (0,5)	2,01 [0,37;11,02] 0,4234	1,99 [0,37;10,82] 0,4236	0,01 [-0,01;0,02] 0,4138
	Harnwegsinfektionen	367	18 (4,9)	366	23 (6,3)	0,77 [0,41;1,45] 0,4175	0,78 [0,43;1,42] 0,4178	-0,01 [-0,05;0,02] 0,4163
	Osmotische Diurese	367	16 (4,4)	366	7 (1,9)	2,34 [0,95;5,75] 0,0645	2,28 [0,95;5,48] 0,0653	0,02 [-0,00;0,05] 0,0567
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	367	3 (0,8)	366	7 (1,9)	0,42 [0,11;1,65] 0,2147	0,43 [0,11;1,64] 0,2154	-0,01 [-0,03;0,01] 0,2010

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication);

In den Studien **DIA3009** und **DIA3006** wurde nach 52 und 104 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Metformin+Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg und Metformin+Glimepirid (DIA3009) sowie Metformin+Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg und Metformin+Sitagliptin 100 mg (DIA3006) in Hinblick auf das Auftreten von **Harnwegsinfektionen** gemessen.

Bezüglich des Anteils an Patienten mit **Genitalinfektionen** zeigt sich in der Studie **DIA3009** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vergleichstherapie. So wurden in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg bei 19,4% der Frauen und 6,7% der Männer nach 104 Wochen genitale Infektionen beobachtet, während in der Vergleichsgruppe im gleichen Zeitraum lediglich bei 2,2% der Frauen bzw. keinem der Männer genitale Infektionen beobachtet wurden. In der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg erlitten 25,0% der Frauen im Beobachtungszeitraum von 104 Wochen genitale Infektionen, während in der Vergleichsgruppe bei 2,2% der Frauen genitale Infektionen auftraten. In dieser Behandlungsgruppe zeigten sich bei den Männern keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber der Vergleichstherapie. In der Studie **DIA3006** wurden lediglich bei den Frauen statistisch signifikant häufiger genitale Infektionen beobachtet. In der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 100 mg wurde bei einem Anteil von 8,2% der Frauen und in der Metformin+Canagliflozin 300 mg-Behandlungsgruppe bei 7,9% der Frauen mindestens eine genitale Infektion berichtet, während in der Vergleichstherapie Metformin+Sitagliptin 100 mg lediglich bei 1,6% der weiblichen Patienten genitale Infektionen beobachtet wurden. Betrachtet man das Odds Ratio traten Genitalinfektionen bei Männern in dieser Studie nicht signifikant häufiger auf.

In der Studie **DIA3009** trat eine **Osmotische Diurese** innerhalb des Beobachtungszeitraums von 52 bzw. 104 Wochen in den Behandlungsgruppen mit Metformin+Canagliflozin häufiger als in der Vergleichsgruppe auf. So wurde sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen in der Metformin+Canagliflozin 100 mg-Behandlungsgruppe bei 5,3% der Patienten und in der Metformin+Canagliflozin 300 mg-Behandlungsgruppe bei 5,8% der Patienten eine osmotische Diurese beobachtet, während diese nur bei 1,0% der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Glimepirid auftrat. In der Studie **DIA3006** war lediglich in der Metformin+Canagliflozin 100 mg-Behandlungsgruppe ein höherer Anteil an Patienten mit Osmotischer Diurese zu beobachten verglichen mit der Vergleichstherapie. Während in der Metformin+Canagliflozin 100 mg-Behandlungsgruppe 8,2% der Patienten eine osmotische Diurese im Beobachtungszeitraum erlitten, wurden in der Metformin+Sitagliptin 100 mg-Behandlungsgruppe bei 1,9% der Patienten eine osmotische Diurese beobachtet. In der Metformin+Canagliflozin 300 mg-Behandlungsgruppe war der Unterschied zur Vergleichstherapie nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit einem **reduzierten intravaskulärem Volumen** und mit **akutem Nierenversagen** zeigte sich in den Studien **DIA3009** und **DIA3006** kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Dosiswechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie Canagliflozin (DIA3009):

In Tabelle 4-80 werden die 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen Canagliflozin für die Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Genitale Infektionen, Harnwegsinfektionen, Osmotische Diurese und Reduziertes intravaskuläres Volumen gegenübergestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse p = 0,13, Genitale Infektionen p = 0,46, Harnwegsinfektionen p = 0,94, Osmotische Diurese p = 0,80, Reduziertes intravaskuläres Volumen p = 0,81).

Zwischen den beiden Dosierungen 100 mg und 300 mg sind somit keine klinisch relevanten Unterschiede zu erkennen.

Tabelle 4-80: Gegenüberstellung der 100 mg und 300 mg-Dosisgruppen mit Canagliflozin für die Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Genitale Infektionen, Harnwegsinfektionen, Osmotische Diurese und Reduziertes intravaskuläres Volumen

	Canagliflozin 100 mg		**Canagliflozin 300 mg**		**Odds Ratio**
Studie	**Ereignisse**	**N**	**Ereignisse**	**N**	**M-H, Random, 95%-KI**
Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse					
DIA3009 104Wo	198	284	209	277	0,75 [0,52; 1,09]
Test for overall effect: Z = 1,52 (P = 0,13)					
Genitale Infektionen					
DIA3009 104Wo	36	284	41	277	0,84 [0,52; 1,35]
Test for overall effect: Z = 0,73 (P = 0,46)					
Harnwegsinfektionen					
DIA3009 104Wo	21	284	20	277	1,03 [0,54; 1,94]
Test for overall effect: Z = 0,08 (P = 0,94)					
Osmotische Diurese					
DIA3009 104Wo	15	284	16	277	0,91 [0,44; 1,88]
Test for overall effect: Z = 0,26 (P = 0,80)					
Reduziertes intravaskuläres Volumen					
DIA3009 104Wo	7	284	6	277	1,14 [0,38; 3,44]
Test for overall effect: Z = 0,23 (P = 0,81)					

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.

Da die beiden eingeschlossenen Studien zu Canagliflozin unterschiedliche Vergleichstherapien hatten (DIA3009: Glimepirid, DIA3006: Sitagliptin), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.1.3.3 Lebensqualität – 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 4-81: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 und des IWQOL-Lite

Studie	Operationalisierung
DIA3009	Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Instrument zur Messung der Lebensqualität, das vom Patienten ausgefüllt wird (Brazier et al., 1992). Der SF-36 wurde entwickelt um die minimal notwendige psychometrische Standards zu erfüllen, um einen Gruppenvergleich zu erlauben (Ware und Sherbourne, 1992) und beinhaltet die am meisten gemessenen Konzepte der am häufigsten benutzen Untersuchungen und diejenigen, die durch Krankheit und Behandlung am meisten beeinflusst werden (Ware, 1995; Maruish, 2011). Der SF-36 ist für die Anwendung in Deutschland validiert (Bullinger, 1995). Der SF-36v2 (acute) unterscheidet sich vom SF-36 durch seine kürzere Erinnerungsperiode für die ausfüllende Person (SF-36: zwei Wochen, SF-36v2 (acute): eine Woche). Der Fragebogen kann mit einem hohen Maß an Akzeptanz und Datenqualität innerhalb von 5 bis 10 Minuten ausgefüllt werden. Die Auswertung erfolgt mit einem veröffentlichten Algorithmus. Der Fragebogen besteht aus 36 Fragen acht Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden). Aus diesen 8 Skalen werden 2 Faktorenscores (körperliche Gesundheit (Physical Component Summary (PCS)), psychische Gesundheit (Mental Component Summary (MCS))) gebildet, die im Weiteren als Summenscores bezeichnet werden. Jede der Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert für eine bessere physische Funktion bzw. besseres Wohlbefinden steht. Der PCS und MCS werden ebenfalls mit einem 3 stufigen Algorithmus berechnet und resultiert in einem Z-Wert, wobei höhere Werte ein besseres Wohlbefinden anzeigen. Abschätzungen zur Zuverlässigkeit des PCS und MCS sind dabei hoch, von 0,89-0,94 für PCS und 0,74-0,91 für MCS (Ware, 1995; Maruish, 2011). Der SF 36 wurde in der in der Studie DIA3009 an der Baseline Visite und an den Wochen 36, 52 und 104 erhoben. Dargestellt ist jeweils die mittlere Veränderung des Scores des SF-36 zu Woche 52 und zu Woche 104 gegenüber dem Ausgangswert. Die mittleren Veränderungen sind bezüglich des Ausgangswerts als adjustierte Mittelwerte dargestellt. Der IWQOL-Lite (Impact of Weight on Quality of Life-Lite) (Kolotkin et al., 2001; Kolotkin und Crosby, 2002) ist ein gewichtsspezifischer Fragebogen, welcher auch unter anderem in Deutschland validiert ist (Mueller, 2011). Er bestehend aus 31 Fragen dazu wie das Körpergewicht sich auf das tägliche Leben auswirkt und wird vom Patienten selbst ausgefüllt. Er wird für spezifische Messungen bzgl. der Auswirkungen von Gewichtsveränderungen in 5 Domänen, physische Funktionen, Selbstwertgefühl, Sexualleben, Belastbarkeit und das Arbeitsleben, verwendet (Kolotkin und Crosby, 2002). Bestätigende Faktoranalysen liefern nachdrückliche Unterstützung für die Zweckdienlichkeit der Struktur des Fragebogens. Die 5 identifizierten Skalen und der Gesamtwert zeigen sehr gute psychometrische Eigenschaften. Die Zuverlässigkeit der Skalen reicht von 0,90 bis 0,94 und ist 0,96 für den Gesamtwert (Kolotkin et al., 2001). Ein publizierter Algorithmus wird verwendet um die Werte der einzelnen Domänen und des Gesamtwerts zu berechnen, die von 0 bis 100 reichen, wobei ein höherer Wert für besseres Wohlbefinden steht. Patienten mit einer Typ-2-Diabetes-mellitus sind anfällig für eine Gewichtszunahme, besonders in Verbindung mit einigen therapeutischen Interventionen, wie beispielsweise Sulfonylharnstoffen oder Insuline. Zusätzlich zeigen Forschungen im Bereich von patientenberichteten Endpunkten, dass Gewichtsveränderungen Einfluss auf das Wohlbefinden und die körperliche Gesundheit haben (Pi-Sunyer, 2009). Der IWQOL-Lite wurde in der Studie DIA3009 an der Baseline-Visite, und an Woche 52 erhoben. Dargestellt werden der Gesamtscore zu Baseline und nach 52 Wochen sowie die Veränderung über die Zeit. Der EuroQol-Fragebogen (EQ-5D) ist ein standardisiertes, nicht erkrankungsspezifisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Beschreibung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hensley et al., 2005). Der Fragebogen beinhaltet 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, Alltagsaktivitäten, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depressionen), die der Patient anhand von jeweils 3 Schweregraden bewerten soll. Zusätzlich wird der persönliche aktuelle

	Gesundheitszustand anhand einer visuellen Skala (VAS) beurteilt, wobei 0 das schlechteste und 100 mm das beste Ergebnis ist (Brooks, 1996). Zur Berechnung des Total Utility Scores wurden das UK TTO Wert-Set verwendet. Der EQ-5D soll die anderen Instrumente zur Messung der Lebensqualität ergänzen und als Bezugsgröße zur Allgemeinbevölkerung dienen. Dargestellt werden der Utilityscore (Gesamtscore) gemessen anhand der mittleren Veränderung in Woche 52 bzw. Woche 104 zum Ausgangswert (Baseline). Da die Studienpopulation nicht der deutschen Zielpopulation entspricht wurden zur Auswertung besondere Analysemethoden angewandt (siehe Abschnitt Analysemethoden in Abschnitt 4.2.5.1), um dem deutschen Versorgungskontext bzgl. Zulassungsstatus bzw. Verfügbarkeit von Medikamenten zu entsprechen.
DIA3006	Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Instrument zur Messung der Lebensqualität, das vom Patienten ausgefüllt wird (Brazier et al., 1992). Der SF-36 wurde entwickelt um die minimal notwendige psychometrische Standards zu erfüllen, um einen Gruppenvergleich zu erlauben (Ware und Sherbourne, 1992) und beinhaltet die am meisten gemessenen Konzepte der am häufigsten benutzen Untersuchungen und diejenigen, die durch Krankheit und Behandlung am meisten beeinflusst werden (Ware, 1995; Maruish, 2011). Der SF-36 ist wurde für die Anwendung in Deutschland validiert (Bullinger, 1995). Der SF-36v2 (acute) kann mit einen hohen Maß an Akzeptanz und Datenqualität innerhalb von 5 bis 10 Minuten ausgefüllt werden. Die Auswertung erfolgt mit einem veröffentlichten Algorithmus. Der Fragebogen besteht aus 36 Fragen acht Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden). Aus diesen 8 Skalen werden 2 Faktorenscores (körperliche Gesundheit (Physical Component Summary (PCS)), psychische Gesundheit (Mental Component Summary (MCS))) gebildet, die im Weiteren als Summenscores bezeichnet werden. Jede der Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert für eine bessere physische Funktion bzw. besseres Wohlbefinden steht. Der PCS und MCS werden ebenfalls mit einem 3 stufigen Algorithmus berechnet und resultiert in einem Z-Wert, wobei höhere Werte ein besseres Wohlbefinden anzeigen. Abschätzungen zur Zuverlässigkeit des PCS und MCS sind dabei hoch, von 0,89-0,94 für PCS und 0,74-0,91 für MCS (Ware, 1995; Maruish, 2011). Der SF 36 wurde in der in der Studie DIA3006 an der Baseline Visite und an den Wochen 12, 26 und 52 erhoben. Dargestellt sind jeweils die mittlere Veränderung des Scores des SF-36v2 zu Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert. Die mittleren Veränderungen sind bezüglich des Ausgangswerts als adjustierte Mittelwerte dargestellt. Der IWQOL-Lite (Impact of Weight on Quality of Life-Lite) (Kolotkin et al., 2001; Kolotkin und Crosby, 2002) ist ein gewichtsspezifischer Fragebogen, welcher auch unter anderem in Deutschland validiert ist (Mueller, 2011). Er bestehend aus 31 Fragen dazu wie das Körpergewicht sich auf das tägliche Leben auswirkt und wird vom Patienten selbst ausgefüllt. Er wird für spezifische Messungen bzgl. der Auswirkungen von Gewichtsveränderungen in 5 Domänen, physische Funktionen, Selbstwertgefühl, Sexualleben, Belastbarkeit und das Arbeitsleben, verwendet (Kolotkin und Crosby, 2002). Bestätigende Faktoranalysen liefern nachdrückliche Unterstützung für die Zweckdienlichkeit der Struktur des Fragebogens. Die 5 identifizierten Skalen und der Gesamtwert zeigen sehr gute psychometrische Eigenschaften. Die Zuverlässigkeit der Skalen reicht von 0,90 bis 0,94 und ist 0,96 für den Gesamtwert (Kolotkin et al., 2001). Ein publizierter Algorithmus wird verwendet um die Werte der einzelnen Domänen und des Gesamtwerts zu berechnen, die von 0 bis 100 reichen, wobei ein höherer Wert für besseres Wohlbefinden steht. Patienten mit einer Typ-2-Diabetes-mellitus sind anfällig für eine Gewichtszunahme, besonders in Verbindung mit einigen therapeutischen Interventionen, wie beispielsweise Sulfonylharnstoffen oder Insuline. Zusätzlich zeigen Forschungen im Bereich von patientenberichteten Endpunkten, dass Gewichtsveränderungen Einfluss auf das Wohlbefinden und die körperliche Gesundheit haben (Pi-Sunyer, 2009). Der IWQOL-Lite wurde an der Baseline-Visite, und an Woche 26 und Woche 52 nach Baseline erhoben. Dargestellt werden der Gesamtscore zu Baseline und nach 52 Wochen sowie die

	Veränderung über die Zeit. Hinsichtlich demographischer und ethnischer Eigenschaften stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation des deutschen Versorgungskontextes (Zielpopulation) überein. Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Für die Studie DIA3006 werden keine daher besonderen Analysemethoden angewendet, da über 80% der Studienpopulation der Zielpopulation entsprechen.

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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D, des SF-36v2 und des IWQOL-Lite 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**
DIA3009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DIA3006	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war in den Studien DIA3009 und DIA3006 ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Die Lebensqualitätsdaten wurden anhand der Differenz der Werte in Woche 52 bzw. Woche 104 relativ zu den Werten zu Studienbeginn beurteilt. Die Analyse basiert auf dem modified Intent-To-Treat Analysis Set, das alle randomisierten Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse fand wie geplant statt.

In beiden Studien, über beide Behandlungsarme und für die unterschiedlichen Messzeitpunkte hinweg, war die kumulative Compliance der Patienten für das Ausfüllen der Fragebögen zur Lebensqualität ≥98% zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung (stat-tu Inc, 2012b; stat-tu Inc, 2012a).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der validierten Fragebögen, Short Form-36, Version 2 (SF-36v2) (acute), IWQOL-Lite (Impact of Weight on Quality of Life-

Lite) (Kolotkin et al., 2001; Kolotkin und Crosby, 2002), sowie EuroQol-Fragebogen 5-Dimensionen (EQ-5D) (Kind et al., 1998) erhoben.

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.

In der Gesamtpopulation der Studie DIA3009 ergab die Analyse nach 52 Wochen anhand des IWQOL-Lite Fragebogens einen signifikanten Vorteil für die Metformin+Canagliflozin 100 mg im Vergleich zu den Metformin+Glimepirid behandelten Patienten (Gesamtpopulation [Gesamtscore]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg , Veränderung adj. MW 4,74; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,67; MWD [95%-KI]: 3,07 [1.39, 4.75]) der jedoch für die Kombination Metformin+Canagliflozin 300 mg nicht gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse des SF-36v2 und EQ-5D Fragebogens zeigten nur eine numerische Verbesserung der Lebensqualität in den jeweiligen behandelten Armen, allerdings keine signifikanten Gruppenunterschiede beim Vergleich der untersuchten Behandlungsregime.

In den Daten der deutschen Zielpopulation wurden zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung zur Vollständigkeitsprüfung Fehler gefunden, so dass diese Auswertung zur finalen Dossiereinreichung eingefügt werden.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2, des IWQOL-Lite und des EQ-5D (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Glimepirid-Vergleich) in der Gesamtpopulation

Studie	**Analyse-Modell**	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepiride**				**Gruppenunterschied**
			N	**Baseline MW (SD)**	**EndwertMW (SD)**	**Veränderung adj. MW (SD)**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**EndwertMW (SD)**	**Veränderung adj. MW (SD)**	**MWD [95%-KI] p-Wert°***
DIA3009 52Wo	IWQOL-Lite	Gesamtscore	358	80,93 (17,21)	85,67 (15,53)	4,74 (12,86)	334	81,86 (16,96)	83,53 (16,65)	1,67 (9,60)	3,07 [1,39; 4,75] 0,0004
	SF-36v2	Psychische Gesundheit	370	48,32 (10,06)	49,19 (9,44)	0,87 (9,74)	340	49,31 (9,93)	49,74 (9,85)	0,43 (8,69)	0,44 [-0,92; 1,80] 0,52
		Körperliche Gesundheit	370	46,82 (7,88)	48,11 (7,77)	1,29 (6,33)	342	47,33 (7,59)	48,62 (7,31)	1,29 (6,47)	0,00 [-0,94; 0,94] 1,0
	EQ-5D	Gesamtscore	370	72,4 (19,32)	74,5 (20,51)	2,1 (19,52)	343	72,6 (18,45)	75,1 (18,72)	2,5 (19,99)	-0,40 [-3,30; 2,50] 0,792
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepiride**				
DIA3009 52Wo	IWQOL-Lite	Gesamtscore	355	82,32 (17,34)	85,83 (14,95)	2,94 (14,28)	334	81,86 (16,96)	83,53 (16,65)	1,67 (9,60)	1,27 [-0,54; 3,08] 0,17
	SF-36v2	Psychische Gesundheit	363	48,21 (9,95)	49,63 (8,93)	1,42 (9,11)	340	49,31 (9,93)	49,74 (9,85)	0,43 (8,69)	0,99 [-0,33; 2,31] 0,14
		Körperliche Gesundheit	363	47,36 (7,88)	49,04 (7,83)	1,68 (6,38)	340	47,33 (7,59)	48,62 (7,31)	1,29 (6,47)	0,39 [-0,56; 1,34] 0,42
	EQ-5D	Gesamtscore	363	69,7 (22,14)	74,6 (19,8)	4,9 (19,35)	343	72,6 (18,45)	75,1 (18,72)	2,5 (19,99)	2,40 [-0,50; 5,30] 0,11

*Ergebnisse nicht konfirmatorisch, Studien nicht ausreichend gepowert für Aussagen zum Endpunkt Lebensqualität, P-Werte nicht auf Basis von individuellen Patientendaten berechnet, z.B. nicht adjustiert für Baseline Werte

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 und des IWQOL-Lite (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Analyse-Modell**	**Endpunkt**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				**Gruppenunterschied**
			N	**Baseline MW (SD)**	**EndwertMW (SD)**	**Veränderung adj. MW (SD)**	**N**	**Baseline MW (SD)**	**EndwertMW (SD)**	**Verände-rung adj. MW (SD)**	**MWD [95%-KI] p-Wert°***
DIA3006 52Wo	IWQOL-Lite	Gesamtscore	245	78,7 (17,93)	82,2 (16,93)	3,30 (14,93)	236	79,25 (18,00)	83,54 (16,69)	2,16 (13,44)	1,14 [-1,40;3,68] 0,3798
	SF-36v2	Psychische Gesundheit	245	47,74 (9,54)	48,21 (9,77)	0,63 (8,19)	236	47,88 (10,00)	48,65 (9,86)	0,96 (9,84)	-0,33 [-1,96;1,29] 0,6846
		Körperliche Gesundheit	245	47,31 (8,13)	48,70 (7,37)	1,01 (6,66)	236	47,44 (7,84)	48,10 (7,89)	0,41 (6,20)	0,60 [-0,54;1,75] 0,3032
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				
DIA3006 52Wo	IWQOL-Lite	Gesamtscore	266	79,28 (17,71)	81,90 (16,46)	2,94 (14,28)	236	79,25 (18,00)	83,54 (16,69)	2,16 (13,44)	0,78 [-1,65;3,21] 0,5310
	SF-36v2	Psychische Gesundheit	267	47,10 (9,90)	47,43 (9,34)	-0,08 (8,54)	236	47,88 (10,00)	48,65 (9,86)	0,96 (9,84)	-1,04 [-2,66;0,58] 0,2063
		Körperliche Gesundheit	267	47,78 (7,90)	48,28 (7,28)	0,84 (6,79)	236	47,44 (7,84)	48,10 (7,89)	0,41 (6,20)	0,43 [-0,71;1,56] 0,4616

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° eigene Berechnung.
*Ergebnisse nicht konfirmatorisch, Studien nicht ausreichend gepowert für Aussagen zum Endpunkt Lebensqualität, P-Werte nicht auf Basis von individuellen Patientendaten berechnet, z.B. nicht adjustiert für Baseline Werte

DIA3006: Nach 52 Wochen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Metformin+Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg und Metformin+Sitagliptin 100 mg (DIA3006) in Hinblick auf die Veränderung von **Lebensqualität** identifiziert.

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.

Da nur für eine Studie Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.1.3.4 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 4.3.1.3.2.

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

Für folgende Subgruppen werden die Ergebnisse für die Subgruppenkategorien separat dargestellt (DIA3009 und DIA3006):

Alter(<65 Jahre/ ≥65 Jahre):

Der Trennpunkt für die Subgruppenanalysen nach Alter wurde für erwachsene (<65 Jahre) und geriatrische (≥65 Jahre) Patienten gewählt. Geriatrische Patienten werden in der Regel ab einem Alter von 65 Jahren definiert (Hader C et al., 2004).

Geschlecht (männlich/ weiblich)

Schweregrad der Erkrankung:

Es wurden keine Subgruppenanalysen nach dem Schweregrad der Erkrankung durchgeführt. Typ-2-Diabetes-mellitus kann gemäß der deutschen Diabetes Gesellschaft in die folgenden Stadien eingeteilt werden (Kerner und Brückel, 2012):

- Normale Blutglucoseregulation,
- Gestörte Glucosetoleranz,
- Typ-2-Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird,
- Typ-2-Diabetiker, der Insulin zur Blutzuckerkontrolle benötigt
- Typ-1-Diabetiker, für den die äußere Insulinzufuhr lebensnotwendig ist.

Da die hier betrachtete Patientenpopulation vollständig der Gruppe „Typ-2 Diabetiker, der ohne Insulin behandelt wird“ zugeordnet werden kann, ist eine Einteilung nach dem Schweregrad nicht sinnvoll.

Zentrums- und Ländereffekte (Europa/ Nordamerika/ Mittel- und Südamerika/ andere):

Die Studie DIA3009 untersuchte 849 Patienten der Zielpopulation in 19 Ländern bzw. 157 Zentren (davon 39 Zentren in acht europäischen Ländern). Die Studie DIA3006 untersuchte 1100 Patienten der Zielpopulation in 22 Ländern bzw. 169 Zentren. Im Rahmen der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung wird keine Überprüfung der Effekte nach Zentrum durchgeführt, da die Subgruppengröße zu klein ist, um valide statistische Aussagen treffen zu können. Im Mittel ergibt sich in der Studie DIA3009 eine Subgruppengröße von 5,4 Patienten/Zentrum und in der Studie DIA3006 eine Subgruppengröße von 6,5 Patienten/Zentrum. Eine Überprüfung der Effekte nach Land war ebenfalls nicht sinnvoll, da es zu große Schwankungen in den Patientenzahlen der teilnehmenden Ländern gab. In der Studie DIA3009 kam der Großteil der Patienten der Zielpopulation aus den USA (228 Patienten), gefolgt von Rumänien (80) und Indien (70). Die Länder mit den kleinsten Patientenzahlen waren Norwegen (13) und Costa Rica (1). In Deutschland nahmen 19 Patienten (1,3%) in 4 Zentren teil. In der Studie DIA3006 war kein Patient aus Deutschland eingeschlossen.

Der Überprüfung länderspezifischer Effekte wurde dennoch Rechnung getragen, indem Subgruppenanalysen nach Region (Europa/ Nordamerika/ Mittel- und Südamerika/ andere) durchgeführt wurden. Für die Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), Gewichtsveränderung, Blutdruck und unerwünschte Ereignisse wurden anhand der Q-Statistik

die p-Werte der Interaktionstests dargestellt. Für den Endpunkt (symptomatische) Hypoglykämien wurde ein Cox Proportional Hazard Modell für die Zeit bis Progression einer symptomatischen Hypoglykämie mit den Parametern Behandlung, Region und Interaktionsparameter zwischen Behandlung und Region angepasst.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen nach Region wurden lediglich die Daten nach 104 Wochen betrachtet, da langfristige Effekte als relevanter erachtet werden

Zusätzlich werden für die Studie DIA3009 (Glimepirid-Vergleich) noch folgende Subgruppen analysiert:

Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/ ≥2500 mg):

In der Studie DIA3009 wurden die Patienten mit Canagliflozin und Glimepirid jeweils in Kombinationstherapie mit Metformin behandelt. Die Vorbehandlung mit Metformin musste dabei die maximal oder fast-maximal wirksame Dosis (im Protokoll spezifiziert mit 2.000 mg/täglich, oder bei nicht Tolerierbarkeit einer höheren Metformin Dosis mit 1.500 mg/täglich definiert) erreicht haben. Die Patienten bekamen zur Baseline eine Metformin Dosis zwischen <1.500 mg und ≥2.500 mg. Patienten, die mehr als die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 3.000 mg erhielten wurden aus der Bewertung ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.2.5.1). Da in dem Nutzendossier zu Dapagliflozin (Vorgangsnummer 2012-12-15-D-045, (G-BA, 2013d)) bemängelt wurde, dass nicht die maximal tolerierbare Dosis von Metformin gegeben wurde, soll mit der Darstellung der Subgruppenanalyse „Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/ ≥2500 mg)“ gezeigt werden, dass die Metformin Dosierung zu Baseline weder einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit, noch auf das Ausmaß des Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombinationstherapie mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff in Kombinationstherapie mit Metformin hat. Aufgrund unzureichender Subgruppengrößen konnte eine Trennung bei einer Metformin Dosis von 3000 mg/täglich (<3000 mg/ ≥3000 mg) nicht durchgeführt werden (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-85: Metformin Dosierung der Patienten (Zielpopulation) bei Einschluss in die Studie DIA3009

Tagesdosis (gesamt)	**Anzahl der Patienten im 100 mg Canagliflozin-Arm**	**Anzahl der Patienten im 300 mg Canagliflozin-Arm**	**Anzahl der Patienten im Glimepirid-Arm**
≥1500 bis <2000 mg	15	20	13
≥2000 bis <2500 mg	170	169	187
≥2500 bis <3000 mg	81	74	62
3000 mg	15	13	16

Die statistische Aussagekraft einer Subgruppenanalyse (Metformin Dosis zu Baseline <3000 mg/ ≥3000 mg) ist bei einer so kleinen Patientenzahl zu gering, um einen relevanten Effekt

nachweisen zu können. Aus diesem Grund wurde die Subgruppen-Trennung bei 2500 mg Metformin durchgeführt.

Alter <55 Jahre und BMI ≥30 kg/m² / ≥55 Jahre oder BMI <30 kg/m²

Für die Subgruppe „Alter <55 Jahre und BMI ≥30“ konnte gezeigt werden, dass besonders jüngere übergewichtige Patienten von einer Behandlung mit Canagliflozin profitieren. Dies ist dadurch zu erklären, dass Canagliflozin eine bessere Wirksamkeit bei Patienten mit normaler bzw. nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion besitzt (eGFR ≥60ml/min/1,73m^2) (EMA, 2013a). Da die Prävalenz für moderate bis schwere Nierenerkrankungen mit dem Alter steigt (Coresh et al., 2007), weisen vornehmlich jüngere Patienten eine gute Nierenfunktion auf. Darüber hinaus ist der durch Canagliflozin induzierte Gewichtsverlust besonders bei übergewichtigen Patienten therapeutisch relevant. Übergewichtige Patienten neigen eher zu einer ausgeprägteren Insulinresistenz als normalgewichtige (Reaven, 1995), woraus sich eine bessere Wirksamkeit von *insulinunabhängigen* Wirkmechanismen (z.B. Canagliflozin) im Gegensatz zu Therapien auf Basis insulinabhängiger Wirkmechanismen (z.B. Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren) herleiten lässt. Canagliflozin könnte entscheidend zur Verbesserung dieser Faktoren beitragen.

Alle Subgruppenanalysen basieren auf der primären Analysepopulation, d.h. die Daten sind im Glimepirid-Arm bezüglich Level 5 zensiert (siehe dazu „Analysemethoden“ in Abschnitt 4.2.5.1) (DIA3009).

4.3.1.3.4.1 Mortalität

Die Anzahl der Todesfälle in den Studien DIA3009 und DIA3006 war sehr gering. Die statistische Aussagekraft bei einer so geringen Anzahl zu gering, um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.4.2 Morbidität

4.3.1.3.4.2.1 Hypoglykämien

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	alle	<65 Jahre	238	17 (7,1)	240	93 (38,8)	0,12 [0,07; 0,21] <0,0001	0,6103	0,18 [0,11; 0,30] <0,0001	0,7312	-0,32 [-0,39; -0,25] <0,0001	0,2376
		≥65 Jahre	46	3 (6,5)	46	13 (28,3)	0,18 [0,05; 0,67] 0,0110		0,23 [0,07; 0,76] 0,0155		-0,22 [-0,37; -0,07] 0,0041	
	schwer	<65 Jahre	238	0 (0,0)	240	6 (2,5)	0,08 [0,00; 1,35] 0,0791	0,4297	0,08 [0,00; 1,37] 0,0809	0,4144	-0,02 [-0,05; 0,00] 0,0212	0,6468
		≥65 Jahre	46	1 (2,2)	46	3 (6,5)	0,32 [0,03; 3,18] 0,3299		0,33 [0,04; 3,09] 0,3334		-0,04 [-0,13; 0,04] 0,3038	
	sympto-matisch	<65 Jahre	238	11 (4,6)	240	81 (33,8)	0,10 [0,05; 0,18] <0,0001	0,5349	0,14 [0,07; 0,25] <0,0001	0,6386	-0,29 [-0,36; -0,23] <0,0001	0,1193
		≥65 Jahre	46	2 (4,3)	46	10 (21,7)	0,16 [0,03; 0,80] 0,0248		0,20 [0,05; 0,86] 0,0310		-0,17 [-0,31; -0,04] 0,0104	
	sympto-matisch & dokumen-tiert	<65 Jahre	238	7 (2,9)	240	62 (25,8)	0,09 [0,04; 0,19] <0,0001	0,8675	0,11 [0,05; 0,24] <0,0001	0,9329	-0,23 [-0,29; -0,17] <0,0001	0,2502
		≥65 Jahre	46	1 (2,2)	46	8 (17,4)	0,11 [0,01; 0,88] 0,0379		0,13 [0,02; 0,96] 0,0456		-0,15 [-0,27; -0,03] 0,0110	
DIA 3009 104Wo	alle	<65 Jahre	238	23 (9,7)	240	96 (40,0)	0,16 [0,10; 0,26] <0,0001	0,7577	0,24 [0,16; 0,37] <0,0001	0,8612	-0,30 [-0,38; -0,23] <0,0001	0,4688
		≥65 Jahre	46	4 (8,7)	46	15 (32,6)	0,20 [0,06; 0,65] 0,0078		0,27 [0,10; 0,74] 0,0114		-0,24 [-0,40; -0,08] 0,0030	
	schwer	<65 Jahre	238	1 (0,4)	240	7 (2,9)	0,14 [0,02; 1,15] 0,0673	0,6037	0,14 [0,02; 1,16] 0,0689	0,5863	-0,02 [-0,05; 0,00] 0,0320	0,6542
		≥65 Jahre	46	1 (2,2)	46	3 (6,5)	0,32 [0,03; 3,18] 0,3299		0,33 [0,04; 3,09] 0,3334		-0,04 [-0,13; 0,04] 0,3038	

	sympto-matisch	<65 Jahre	238	16 (6,7)	240	86 (35,8)	0,13 [0,07; 0,23] <0,0001	0,9980	0,19 [0,11; 0,31] <0,0001	0,8791	-0,29 [-0,36; -0,22] <0,0001	0,3521
		≥65 Jahre	46	2 (4,3)	46	12 (26,1)	0,13 [0,03; 0,61] 0,0101		0,17 [0,04; 0,70] 0,0147		-0,22 [-0,36; -0,08] 0,0023	
	sympto-matisch & dokumen-tiert	<65 Jahre	238	9 (3,8)	240	71 (29,6)	0,09 [0,05; 0,19] <0,0001	0,8041	0,13 [0,07; 0,25] <0,0001	0,7518	-0,26 [-0,32; -0,20] <0,0001	0,5808
		≥65 Jahre	46	1 (2,2)	46	11 (23,9)	0,07 [0,01; 0,57] 0,0132		0,09 [0,01; 0,68] 0,0191		-0,22 [-0,35; -0,09] 0,0011	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	alle	<65 Jahre	234	20 (8,5)	240	93 (38,8)	0,15 [0,09; 0,25] <0,0001	0,7294	0,22 [0,14; 0,35] <0,0001	0,8616	-0,30 [-0,37; -0,23] <0,0001	0,2935
		≥65 Jahre	43	3 (7,0)	46	13 (28,3)	0,19 [0,05; 0,73] 0,0151		0,25 [0,08; 0,81] 0,0206		-0,21 [-0,36; -0,06] 0,0057	
	schwer	<65 Jahre	234	3 (1,3)	240	6 (2,5)	0,51 [0,13; 2,05] 0,3402	0,4471	0,51 [0,13; 2,03] 0,3408	0,4576	-0,01 [-0,04; 0,01] 0,3289	0,2046
		≥65 Jahre	43	0 (0,0)	46	3 (6,5)	0,14 [0,01; 2,85] 0,2025		0,15 [0,01; 2,87] 0,2094		-0,07 [-0,15; 0,02] 0,1160	
	sympto-matisch	<65 Jahre	234	13 (5,6)	240	81 (33,8)	0,12 [0,06; 0,21] <0,0001	0,6288	0,16 [0,09; 0,29] <0,0001	0,7423	-0,28 [-0,35; -0,22] <0,0001	0,1458
		≥65 Jahre	43	2 (4,7)	46	10 (21,7)	0,18 [0,04; 0,85] 0,0312		0,21 [0,05; 0,92] 0,0385		-0,17 [-0,31; -0,04] 0,0130	
	sympto-matisch & dokumen-tiert	<65 Jahre	234	5 (2,1)	240	62 (25,8)	0,06 [0,02; 0,16] <0,0001	0,6178	0,08 [0,03; 0,20] <0,0001	0,6715	-0,24 [-0,30; -0,18] <0,0001	0,1982
		≥65 Jahre	43	1 (2,3)	46	8 (17,4)	0,11 [0,01; 0,95] 0,0444		0,13 [0,02; 1,03] 0,0529		-0,15 [-0,27; -0,03] 0,0127	
DIA 3009	alle	<65 Jahre	234	27 (11,5)	240	96 (40,0)	0,20 [0,12; 0,32] <0,0001	0,9032	0,29 [0,20; 0,42] <0,0001	0,9841	-0,28 [-0,36; -0,21] <0,0001	0,5682

104Wo		≥65 Jahre	43	4 (9,3)	46	15 (32,6)	0,21 [0,06; 0,70] 0,0113		0,29 [0,10; 0,79] 0,0161		-0,23 [-0,39; -0,07] 0,0045	
	schwer	<65 Jahre	234	1 (0,4)	240	7 (2,9)	0,14 [0,02; 1,17] 0,0698	1,0000	0,15 [0,02; 1,18] 0,0714	0,9820	-0,02 [-0,05; 0,00] 0,0329	0,3253
		≥65 Jahre	43	0 (0,0)	46	3 (6,5)	0,14 [0,01; 2,85] 0,2025		0,15 [0,01; 2,87] 0,2094		-0,07 [-0,15; 0,02] 0,1160	
	sympto-matisch	<65 Jahre	234	15 (6,4)	240	86 (35,8)	0,12 [0,07; 0,22] <0,0001	0,8885	0,18 [0,11; 0,30] <0,0001	0,9966	-0,29 [-0,36; -0,23] <0,0001	0,3180
		≥65 Jahre	43	2 (4,7)	46	12 (26,1)	0,14 [0,03; 0,66] 0,0132		0,18 [0,04; 0,75] 0,0188		-0,21 [-0,36; -0,07] 0,0030	
	sympto-matisch & dokumen-tiert	<65 Jahre	234	6 (2,6)	240	71 (29,6)	0,06 [0,03; 0,15] <0,0001	0,8692	0,09 [0,04; 0,20] <0,0001	0,9169	-0,27 [-0,33; -0,21] <0,0001	0,4616
		≥65 Jahre	43	1 (2,3)	46	11 (23,9)	0,08 [0,01; 0,62] 0,0158		0,10 [0,01; 0,72] 0,0227		-0,22 [-0,35; -0,08] 0,0013	

KI: Konfidenzintervall, Patienten, deren Hypoglykämie vor Woche 52 (bzw. Woche 104) eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication). Zensierung: nach letzter Medikationseinnahme (*end of medication*), ° eigene Berechnung

In der Studie **DIA3009** ergaben die Interaktionstests der Odds Ratios und der Relativen Risiken nach 52 und 104 Wochen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Sitagliptin 100 mg		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA-3006	sympto-matisch	<65 Jahre	315	13 (4,1)	308	15 (4,9)	0,84 [0,39; 1,80] 0,6548	0,9491	0,85 [0,41; 1,75] 0,6548	0,9524	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,6547	0,9002
		≥65 Jahre	53	3 (5,7)	57	4 (7,0)	0,80 [0,17; 3,73] 0,7712		0,81 [0,19; 3,44] 0,7713		-0,01 [-0,10; 0,08] 0,7699	
	schwer	<65 Jahre	315	1 (0,3)	308	1 (0,3)	0,98 [0,06; 15,70] 0,9873	1,0000	0,98 [0,06; 15,56] 0,9873	1,0000	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9873	0,9967
		≥65 Jahre	53	0 (0,0)	57	0 (0,0)					0,00 [-0,03; 0,03] 1,0000	
	alle	<65 Jahre	315	25 (7,9)	308	20 (6,5)	1,24 [0,67; 2,29] 0,4873	0,6776	1,22 [0,69; 2,15] 0,4876	0,6836	0,01 [-0,03; 0,06] 0,4860	0,6261
		≥65 Jahre	53	6 (11,3)	57	4 (7,0)	1,69 [0,45; 6,36] 0,4368		1,61 [0,48; 5,40] 0,4380		0,04 [-0,07; 0,15] 0,4350	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		Metformin + Sitagliptin 100 mg							
DIA-3006	sympto-matisch	<65 Jahre	311	16 (5,1)	308	15 (4,9)	1,06 [0,51; 2,18] 0,8756	0,6914	1,06 [0,53; 2,10] 0,8756	0,6916	0,00 [-0,03; 0,04] 0,8755	0,6895
		≥65 Jahre	56	3 (5,4)	57	4 (7,0)	0,75 [0,16; 3,51] 0,7151		0,76 [0,18; 3,26] 0,7153		-0,02 [-0,11; 0,07] 0,7138	
	schwer	<65 Jahre	311	0 (0,0)	308	1 (0,3)	0,33 [0,01; 8,11] 0,4966	1,0000	0,33 [0,01; 8,07] 0,4968	1,0000	0,00 [-0,01; 0,01] 0,4761	0,8470
		≥65 Jahre	56	0 (0,0)	57	0 (0,0)					0,00 [-0,03; 0,03] 1,0000	
	alle	<65 Jahre	311	28 (9,0)	308	20 (6,5)	1,42 [0,78; 2,59] 0,2450	0,6732	1,39 [0,80; 2,41] 0,2457	0,6751	0,03 [-0,02; 0,07] 0,2422	0,6515

≥65 Jahre	56	4 (7,1)	57	4 (7,0)	1,02 [0,24; 4,29] 0,9793	1,02 [0,27; 3,87] 0,9793	0,00 [-0,09; 0,10] 0,9793

KI: Konfidenzintervall, Patienten, deren Hypoglykämie vor Woche 52 (bzw. Woche 104) eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication). Zensierung: nach letzter Medikationseinnahme (*end of medication*), ° eigene Berechnung

Auch in der Studie **DIA3006** ergaben sich anhand der Interaktionstests nach 52 Wochen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	alle	weiblich	134	9 (6,7)	135	60 (44,4)	0,09 [0,04; 0,19] <0,0001	0,1865	0,15 [0,08; 0,29] <0,0001	0,3107	-0,38 [-0,47; -0,28] <0,0001	0,0233
		männlich	150	11 (7,3)	151	46 (30,5)	0,18 [0,09; 0,37] <0,0001		0,24 [0,13; 0,45] <0,0001		-0,23 [-0,32; -0,15] <0,0001	
	schwer	weiblich	134	1 (0,7)	135	9 (6,7)	0,11 [0,01; 0,84] 0,0339	n.b.	0,11 [0,01; 0,87] 0,0365	n.b.	-0,06 [-0,10; -0,01] 0,0092	<0,0001
		männlich	150	0 (0,0)	151	0 (0,0)	n.b.		n.b.		0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	
	symptomatisch	weiblich	134	6 (4,5)	135	55 (40,7)	0,07 [0,03; 0,17] <0,0001	0,1840	0,11 [0,05; 0,25] <0,0001	0,3104	-0,36 [-0,45; -0,27] <0,0001	0,0042
		männlich	150	7 (4,7)	151	36 (23,8)	0,16 [0,07; 0,36] <0,0001		0,20 [0,09; 0,43] <0,0001		-0,19 [-0,27; -0,12] <0,0001	
	sympto-matisch & dokumentiert	weiblich	134	3 (2,2)	135	43 (31,9)	0,05 [0,01; 0,16] <0,0001	0,1344	0,07 [0,02; 0,22] <0,0001	0,1857	-0,30 [-0,38; -0,21] <0,0001	0,0051
		männlich	150	5 (3,3)	151	27 (17,9)	0,16 [0,06; 0,42] 0,0002		0,19 [0,07; 0,47] 0,0004		-0,15 [-0,21; -0,08] <0,0001	
DIA 3009 104Wo	alle	weiblich	134	13 (9,7)	135	64 (47,4)	0,12 [0,06; 0,23] <0,0001	0,1717	0,20 [0,12; 0,35] <0,0001	0,3345	-0,38 [-0,48; -0,28] <0,0001	0,0173
		männlich	150	14 (9,3)	151	47 (31,1)	0,23 [0,12; 0,44] <0,0001		0,30 [0,17; 0,52] <0,0001		-0,22 [-0,31; -0,13] <0,0001	
	schwer	weiblich	134	2 (1,5)	135	10 (7,4)	0,19 [0,04; 0,88] 0,0339	n.b.	0,20 [0,04; 0,90] 0,0362	n.b.	-0,06 [-0,11; -0,01] 0,0173	<0,0001

		männlich	150	0 (0,0)	151	0 (0,0)	n.b.		n.b.		0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	
	symptomatisch	weiblich	134	10 (7,5)	135	59 (43,7)	0,10 [0,05; 0,22] <0,0001	0,4222	0,17 [0,09; 0,32] <0,0001	0,6977	-0,36 [-0,46; -0,27] <0,0001	0,0114
		männlich	150	8 (5,3)	151	39 (25,8)	0,16 [0,07; 0,36] <0,0001		0,21 [0,10; 0,43] <0,0001		-0,20 [-0,28; -0,13] <0,0001	
	sympto- matisch & dokumentiert	weiblich	134	5 (3,7)	135	48 (35,6)	0,07 [0,03; 0,18] <0,0001	0,4514	0,10 [0,04; 0,26] <0,0001	0,5957	-0,32 [-0,41; -0,23] <0,0001	0,0274
		männlich	150	5 (3,3)	151	34 (22,5)	0,12 [0,04; 0,31] <0,0001		0,15 [0,06; 0,37] <0,0001		-0,19 [-0,26; -0,12] <0,0001	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	alle	weiblich	148	12 (8,1)	135	60 (44,4)	0,11 [0,06; 0,22] <0,0001	0,1899	0,18 [0,10; 0,32] <0,0001	0,3183	-0,36 [-0,46; -0,27] <0,0001	0,0283
		männlich	129	11 (8,5)	151	46 (30,5)	0,21 [0,10; 0,43] <0,0001		0,28 [0,15; 0,52] <0,0001		-0,22 [-0,31; -0,13] <0,0001	
	schwer	weiblich	148	3 (2,0)	135	9 (6,7)	0,29 [0,08; 1,09] 0,0675	n.b.	0,30 [0,08; 1,10] 0,0695	n.b.	-0,05 [-0,09; 0,00] 0,0572	0,0007
		männlich	129	0 (0,0)	151	0 (0,0)	n.b.		n.b.		0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	
	symptomatisch	weiblich	148	7 (4,7)	135	55 (40,7)	0,07 [0,03; 0,17] <0,0001	0,0695	0,12 [0,05; 0,25] <0,0001	0,1289	-0,36 [-0,45; -0,27] <0,0001	0,0025
		männlich	129	8 (6,2)	151	36 (23,8)	0,21 [0,09; 0,47] 0,0002		0,26 [0,13; 0,54] 0,0003		-0,18 [-0,26; -0,10] <0,0001	
	sympto- matisch & dokumentiert	weiblich	148	3 (2,0)	135	43 (31,9)	0,04 [0,01; 0,15] <0,0001	0,2991	0,06 [0,02; 0,20] <0,0001	0,3902	-0,30 [-0,38; -0,22] <0,0001	0,0066
		männlich	129	3 (2,3)	151	27 (17,9)	0,11 [0,03; 0,37] 0,0004		0,13 [0,04; 0,42] 0,0006		-0,16 [-0,22; -0,09] <0,0001	

DIA 3009 104Wo	alle	weiblich	148	16 (10,8)	135	64 (47,4)	0,13 [0,07; 0,25] <0,0001	0,0888	0,23 [0,14; 0,37] <0,0001	0,1831	-0,37 [-0,46; -0,27] <0,0001	0,0126
		männlich	129	15 (11,6)	151	47 (31,1)	0,29 [0,15; 0,55] 0,0002		0,37 [0,22; 0,64] 0,0003		-0,19 [-0,29; -0,10] <0,0001	
	schwer	weiblich	148	1 (0,7)	135	10 (7,4)	0,09 [0,01; 0,67] 0,0196	n.b.	0,09 [0,01; 0,70] 0,0216	n.b.	-0,07 [-0,11; -0,02] 0,0042	<0,0001
		männlich	129	0 (0,0)	151	0 (0,0)	n.b.		n.b.		0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	
	symptomatisch	weiblich	148	9 (6,1)	135	59 (43,7)	0,08 [0,04; 0,18] <0,0001	0,1435	0,14 [0,07; 0,27] <0,0001	0,2749	-0,38 [-0,47; -0,28] <0,0001	0,0038
		männlich	129	8 (6,2)	151	39 (25,8)	0,19 [0,09; 0,42] 0,0001		0,24 [0,12; 0,50] 0,0001		-0,20 [-0,28; -0,11] <0,0001	
	sympto-matisch & dokumentiert	weiblich	148	3 (2,0)	135	48 (35,6)	0,04 [0,01; 0,12] <0,0001	0,1860	0,06 [0,02; 0,18] <0,0001	0,2523	-0,34 [-0,42; -0,25] <0,0001	0,0119
		männlich	129	4 (3,1)	151	34 (22,5)	0,11 [0,04; 0,32] <0,0001		0,14 [0,05; 0,38] 0,0001		-0,19 [-0,27; -0,12] <0,0001	

KI: Konfidenzintervall, Patienten, deren Hypoglykämie vor Woche 52 (bzw. Woche 104) eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication). Zensierung: nach letzter Medikationseinnahme (*end of medication*), ° eigene Berechnung

Es wurde ein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Glimepirid-Arm detektiert. Dabei zeigten die weiblichen Patienten statistisch signifikant häufiger Hypoglykämien (unabhängig von der Operationalisierung). Für diesen Effekt gibt es keine klare Rationale, weshalb diese Ergebnisse ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung bleiben.

Für die **Gesamtzahl der Hypoglykämien** zeigten in der Studie **DIA3009** die Interaktionstests nach 52 und 104 Wochen zum Niveau 0,2 statistisch signifikante Interaktionen für den Faktor Geschlecht. Dabei traten in beiden Subgruppen **in beiden Dosierungsarmen** jeweils nach 52 und 104 Wochen unter Vergleichstherapie statistisch signifikant häufiger Hypoglykämien auf. Dadurch dass die Effekte signifikant zugunsten von der Metformin+Canagliflozin-Behandlung sind und sich nur in ihrer Größe unterscheiden, hat dies **keinen Einfluss auf die Interpretation** der gesamten Zielpopulation.

Bei den **schweren Hypoglykämien** konnten keine Interaktionstests berechnet werden, da Männer im Rahmen der Studie keine schweren Hypoglykämien erlitten.

Für **symptomatische Hypoglykämien** und **symptomatisch und dokumentierte Hypoglykämien** ergaben sich nach 52 Wochen statistisch signifikante Interaktionen für den Faktor Geschlecht, wobei in beiden Subruppen unter Vergleichstherapie statistisch signifikant häufiger symptomatische Hypoglykämien auftraten. Hinsichtlich der symptomatischen Hypoglykämien nach 104 Wochen zeigt sich in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg keine Interaktion mit dem Faktor Geschlecht. Unter Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 300 mg ergab sich eine Interaktion mit dem Faktor Geschlecht, wobei in beiden Subgruppen in der Vergleichstherapie häufiger symptomatische Hypoglykämien beobachtet wurden. Daher hat diese **Interaktion ebenfalls keinen Einfluss** auf die Gesamtinterpretation der Ergebnisse.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Hypoglykämie**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**Interaktion p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**						
DIA-3006	symptomatisch	weiblich	194	10 (5,2)	194	10 (5,2)	1,00 [0,41; 2,46] 1,0000	0,5324	1,00 [0,43; 2,35] 1,0000	0,5311	0,00 [-0,04; 0,04] 1,0000	0,5622
		männlich	174	6 (3,4)	171	9 (5,3)	0,64 [0,22; 1,85] 0,4119		0,66 [0,24; 1,80] 0,4124		-0,02 [-0,06; 0,02] 0,4089	
	schwer	weiblich	194	0 (0,0)	194	1 (0,5)	0,33 [0,01; 8,19] 0,4999	0,3438	0,33 [0,01; 8,13] 0,5003	0,3442	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,4758	0,3142
		männlich	174	1 (0,6)	171	0 (0,0)	2,97 [0,12; 73,30] 0,5066		2,95 [0,12; 71,88] 0,5070		0,01 [-0,01; 0,02] 0,4773	
	alle	weiblich	194	17 (8,8)	194	12 (6,2)	1,46 [0,68; 3,14] 0,3367	0,6868	1,42 [0,70; 2,89] 0,3374	0,6866	0,03 [-0,03; 0,08] 0,3338	0,6910
		männlich	174	14 (8,0)	171	12 (7,0)	1,16 [0,52; 2,58] 0,7177		1,15 [0,55; 2,41] 0,7178		0,01 [-0,05; 0,07] 0,7173	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**							
DIA-3006	symptomatisch	weiblich	202	12 (5,9)	194	10 (5,2)	1,16 [0,49; 2,76] 0,7331	0,5790	1,15 [0,51; 2,61] 0,7331	0,5790	0,01 [-0,04; 0,05] 0,7325	0,5791
		männlich	165	7 (4,2)	171	9 (5,3)	0,80 [0,29; 2,19] 0,6611		0,81 [0,31; 2,11] 0,6612		-0,01 [-0,06; 0,04] 0,6598	
	schwer	weiblich	202	0 (0,0)	194	1 (0,5)	0,32 [0,01; 7,87] 0,4844	1,0000	0,32 [0,01; 7,81] 0,4847	1,0000	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,4715	0,5646
		männlich	165	0 (0,0)	171	0 (0,0)					0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	

alle	weiblich	202	16 (7,9)	194	12 (6,2)	1,30 [0,60; 2,83] 0,5017	0,8773	1,28 [0,62; 2,64] 0,5021	0,8834	0,02 [-0,03; 0,07] 0,4995	0,8112
	männlich	165	16 (9,7)	171	12 (7,0)	1,42 [0,65; 3,11] 0,3762		1,38 [0,67; 2,83] 0,3769		0,03 [-0,03; 0,09] 0,3750	

KI: Konfidenzintervall, Patienten, deren Hypoglykämie vor Woche 52 (bzw. Woche 104) eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication). Zensierung: nach letzter Medikationseinnahme (*end of medication*), ° eigene Berechnung

In der Studie **DIA3006** zeigt sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach der Metformin Dosis (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	alle	Metformin Dosis <2500mg	185	13 (7,0)	206	75 (36,4)	0,13 [0,07; 0,25] <0,0001	0,8825	0,19 [0,11; 0,34] <0,0001	0,9239	-0,29 [-0,37; -0,22] <0,0001	0,7554
		Metformin Dosis ≥2500mg	98	7 (7,1)	80	31 (38,8)	0,12 [0,05; 0,30] <0,0001		0,18 [0,09; 0,40] <0,0001		-0,32 [-0,43; -0,20] <0,0001	
	schwer	Metformin Dosis <2500mg	185	0 (0,0)	206	6 (2,9)	0,08 [0,00; 1,49] 0,0909	0,5237	0,09 [0,00; 1,51] 0,0932	0,5193	-0,03 [-0,05; 0,00] 0,0218	0,9443
		Metformin Dosis ≥2500mg	98	1 (1,0)	80	3 (3,8)	0,26 [0,03; 2,59] 0,2537		0,27 [0,03; 2,57] 0,2556		-0,03 [-0,07; 0,02] 0,2463	
	symptomatisch	Metformin Dosis <2500mg	185	9 (4,9)	206	65 (31,6)	0,11 [0,05; 0,23] <0,0001	0,7367	0,15 [0,08; 0,30] <0,0001	0,7400	-0,27 [-0,34; -0,20] <0,0001	0,7950
		Metformin Dosis ≥2500mg	98	4 (4,1)	80	26 (32,5)	0,09 [0,03; 0,27] <0,0001		0,13 [0,05; 0,34] 0,0001		-0,28 [-0,39; -0,17] <0,0001	
DIA 3009 104Wo	alle	Metformin Dosis <2500mg	185	19 (10,3)	206	77 (37,4)	0,19 [0,11; 0,33] <0,0001	0,3663	0,27 [0,17; 0,44] <0,0001	0,4078	-0,27 [-0,35; -0,19] <0,0001	0,3275
		Metformin Dosis ≥2500mg	98	8 (8,2)	80	34 (42,5)	0,12 [0,05; 0,28] <0,0001		0,19 [0,09; 0,39] <0,0001		-0,34 [-0,46; -0,22] <0,0001	
	schwer	Metformin Dosis <2500mg	185	1 (0,5)	206	6 (2,9)	0,18 [0,02; 1,52] 0,1153	0,9601	0,19 [0,02; 1,53] 0,1173	0,9508	-0,02 [-0,05; 0,00] 0,0659	0,5678
		Metformin Dosis ≥2500mg	98	1 (1,0)	80	4 (5,0)	0,20 [0,02; 1,79] 0,1486		0,20 [0,02; 1,79] 0,1514		-0,04 [-0,09; 0,01] 0,1317	
	symptomatisch	Metformin Dosis <2500mg	185	13 (7,0)	206	69 (33,5)	0,15 [0,08; 0,28] <0,0001	0,4472	0,21 [0,12; 0,37] <0,0001	0,4607	-0,26 [-0,34; -0,19] <0,0001	0,5000
		Metformin Dosis ≥2500mg	98	5 (5,1)	80	29 (36,3)	0,09 [0,03; 0,26] <0,0001		0,14 [0,06; 0,35] <0,0001		-0,31 [-0,43; -0,20] <0,0001	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	alle	Metformin Dosis <2500mg	190	17 (8,9)	206	75 (36,4)	0,17 [0,10; 0,30] <0,0001	0,4971	0,25 [0,15; 0,40] <0,0001	0,5072	-0,27 [-0,35; -0,20] <0,0001	0,5446
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	6 (6,9)	80	31 (38,8)	0,12 [0,05; 0,30] <0,0001		0,18 [0,08; 0,40] <0,0001		-0,32 [-0,44; -0,20] <0,0001	
	schwer	Metformin Dosis <2500mg	190	3 (1,6)	206	6 (2,9)	0,53 [0,13; 2,17] 0,3809	0,3842	0,54 [0,14; 2,14] 0,3817	0,3858	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,3675	0,3906
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	0 (0,0)	80	3 (3,8)	0,13 [0,01; 2,49] 0,1738		0,13 [0,01; 2,51] 0,1772		-0,04 [-0,08; 0,01] 0,1177	
	symptomatisch	Metformin Dosis <2500mg	190	11 (5,8)	206	65 (31,6)	0,13 [0,07; 0,26] <0,0001	0,6650	0,18 [0,10; 0,34] <0,0001	0,6649	-0,26 [-0,33; -0,19] <0,0001	0,7521
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	4 (4,6)	80	26 (32,5)	0,10 [0,03; 0,30] <0,0001		0,14 [0,05; 0,39] 0,0001		-0,28 [-0,39; -0,17] <0,0001	
DIA 3009 104Wo	alle	Metformin Dosis <2500mg	190	25 (13,2)	206	77 (37,4)	0,25 [0,15; 0,42] <0,0001	0,0877	0,35 [0,23; 0,53] <0,0001	0,0925	-0,24 [-0,32; -0,16] <0,0001	0,1256
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	6 (6,9)	80	34 (42,5)	0,10 [0,04; 0,26] <0,0001		0,16 [0,07; 0,37] <0,0001		-0,36 [-0,48; -0,24] <0,0001	
	schwer	Metformin Dosis <2500mg	190	1 (0,5)	206	6 (2,9)	0,18 [0,02; 1,48] 0,1097	0,7466	0,18 [0,02; 1,49] 0,1116	0,7551	-0,02 [-0,05; 0,00] 0,0631	0,3596
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	0 (0,0)	80	4 (5,0)	0,10 [0,01; 1,83] 0,1198		0,10 [0,01; 1,87] 0,1240		-0,05 [-0,10; 0,00] 0,0609	
	symptomatisch	Metformin Dosis <2500mg	190	13 (6,8)	206	69 (33,5)	0,15 [0,08; 0,27] <0,0001	0,4023	0,20 [0,12; 0,36] <0,0001	0,4140	-0,27 [-0,34; -0,19] <0,0001	0,4710
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	4 (4,6)	80	29 (36,3)	0,08 [0,03; 0,26] <0,0001		0,13 [0,05; 0,34] 0,0001		-0,32 [-0,43; -0,20] <0,0001	

KI: Konfidenzintervall, Patienten, deren Hypoglykämie vor Woche 52 (bzw. Woche 104) eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication). Zensierung: nach letzter Medikationseinnahme (*end of medication*), ° eigene Berechnung

Für die **Gesamtzahl der Hypoglykämien** zeigen in der Studie **DIA3009** die Interaktionstests nach 52 Wochen keine statistisch signifikanten Interaktionen für den Faktor Metformin Dosis. Im Behandlungszeitraum von 104 Wochen ergibt sich zum Niveau 0,2 lediglich für die Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 300 mg eine statistisch signifikante Interaktion, die jedoch aufgrund der gleichgerichteten Effekte und der darüber hinaus geringen Fallzahl in der Gruppe Metformin Dosis ≥2500 mg nicht als fazitrelevant erachtet wird. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Metformin Dosis ist auch in Hinblick auf **schwere** und **symptomatische Hypoglykämien** nicht zu beobachten.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Hypoglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter und BMI (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	alle	Alter<55 und BMI≥30	78	5 (6,4)	65	22 (33,8)	0,13 [0,05; 0,38] 0,0002	0,9423	0,19 [0,08; 0,47] 0,0004	0,9829	-0,27 [-0,40; -0,15] <0,0001	0,6603
		Alter≥55 oder BMI<30	206	15 (7,3)	221	84 (38,0)	0,13 [0,07; 0,23] <0,0001		0,19 [0,11; 0,32] <0,0001		-0,31 [-0,38; -0,23] <0,0001	
	schwer	Alter<55 und BMI≥30	78	0 (0,0)	65	2 (3,1)	0,16 [0,01; 3,43] 0,2425	0,9656	0,17 [0,01; 3,41] 0,2450	0,9637	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,2209	0,8878
		Alter≥55 oder BMI<30	206	1 (0,5)	221	7 (3,2)	0,15 [0,02; 1,22] 0,0763		0,15 [0,02; 1,23] 0,0781		-0,03 [-0,05; 0,00] 0,0352	
	symptomatisch	Alter<55 und BMI≥30	78	4 (5,1)	65	20 (30,8)	0,12 [0,04; 0,38] 0,0003	0,7362	0,17 [0,06; 0,46] 0,0006	0,7430	-0,26 [-0,38; -0,13] <0,0001	0,7666
		Alter≥55 oder BMI<30	206	9 (4,4)	221	71 (32,1)	0,10 [0,05; 0,20] <0,0001		0,14 [0,07; 0,26] <0,0001		-0,28 [-0,35; -0,21] <0,0001	
DIA 3009 104Wo	alle	Alter<55 und BMI≥30	78	8 (10,3)	65	23 (35,4)	0,21 [0,09; 0,51] 0,0006	0,5642	0,29 [0,14; 0,60] 0,0009	0,6106	-0,25 [-0,39; -0,12] 0,0002	0,4869
		Alter≥55 oder BMI<30	206	19 (9,2)	221	88 (39,8)	0,15 [0,09; 0,26] <0,0001		0,23 [0,15; 0,37] <0,0001		-0,31 [-0,38; -0,23] <0,0001	

	schwer	Alter<55 und BMI≥30	78	1 (1,3)	65	3 (4,6)	0,27 [0,03; 2,64] 0,2598	0,7086	0,28 [0,03; 2,61] 0,2622	0,7006	-0,03 [-0,09; 0,02] 0,2500	0,8325
		Alter≥55 oder BMI<30	206	1 (0,5)	221	7 (3,2)	0,15 [0,02; 1,22] 0,0763		0,15 [0,02; 1,23] 0,0781		-0,03 [-0,05; 0,00] 0,0352	
	symptomatisch	Alter<55 und BMI≥30	78	6 (7,7)	65	21 (32,3)	0,17 [0,07; 0,47] 0,0005	0,4913	0,24 [0,10; 0,55] 0,0009	0,4963	-0,25 [-0,37; -0,12] 0,0002	0,5550
		Alter≥55 oder BMI<30	206	12 (5,8)	221	77 (34,8)	0,12 [0,06; 0,22] <0,0001		0,17 [0,09; 0,30] <0,0001		-0,29 [-0,36; -0,22] <0,0001	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	alle	Alter<55 und BMI≥30	67	8 (11,9)	65	22 (33,8)	0,27 [0,11; 0,65] 0,0038	0,1726	0,35 [0,17; 0,73] 0,0054	0,1656	-0,22 [-0,36; -0,08] 0,0020	0,2621
		Alter≥55 oder BMI<30	210	15 (7,1)	221	84 (38,0)	0,13 [0,07; 0,23] <0,0001		0,19 [0,11; 0,31] <0,0001		-0,31 [-0,38; -0,24] <0,0001	
	schwer	Alter<55 und BMI≥30	67	1 (1,5)	65	2 (3,1)	0,48 [0,04; 5,40] 0,5500	0,7426	0,49 [0,05; 5,22] 0,5507	0,7412	-0,02 [-0,07; 0,04] 0,5429	0,8297
		Alter≥55 oder BMI<30	210	2 (1,0)	221	7 (3,2)	0,29 [0,06; 1,43] 0,1296		0,30 [0,06; 1,43] 0,1311		-0,02 [-0,05; 0,00] 0,1022	
	symptomatisch	Alter<55 und BMI≥30	67	5 (7,5)	65	20 (30,8)	0,18 [0,06; 0,52] 0,0015	0,3995	0,24 [0,10; 0,61] 0,0025	0,3847	-0,23 [-0,36; -0,10] 0,0004	0,5843
		Alter≥55 oder BMI<30	210	10 (4,8)	221	71 (32,1)	0,11 [0,05; 0,21] <0,0001		0,15 [0,08; 0,28] <0,0001		-0,27 [-0,34; -0,21] <0,0001	

DIA 3009 104Wo	alle	Alter<55 und BMI≥30	67	9 (13,4)	65	23 (35,4)	0,28 [0,12; 0,67] 0,0044	0,3600	0,38 [0,19; 0,76] 0,0060	0,3753	-0,22 [-0,36; -0,08] 0,0025	0,3694
		Alter≥55 oder BMI<30	210	22 (10,5)	221	88 (39,8)	0,18 [0,11; 0,30] <0,0001		0,26 [0,17; 0,40] <0,0001		-0,29 [-0,37; -0,22] <0,0001	
	schwer	Alter<55 und BMI≥30	67	0 (0,0)	65	3 (4,6)	0,13 [0,01; 2,61] 0,1838	0,9569	0,14 [0,01; 2,63] 0,1883	0,9648	-0,05 [-0,10; 0,01] 0,1173	0,5397
		Alter≥55 oder BMI<30	210	1 (0,5)	221	7 (3,2)	0,15 [0,02; 1,20] 0,0733		0,15 [0,02; 1,21] 0,0751		-0,03 [-0,05; 0,00] 0,0341	
	symptomatisch	Alter<55 und BMI≥30	67	5 (7,5)	65	21 (32,3)	0,17 [0,06; 0,48] 0,0009	0,5247	0,23 [0,09; 0,58] 0,0017	0,5336	-0,25 [-0,38; -0,12] 0,0002	0,5698
		Alter≥55 oder BMI<30	210	12 (5,7)	221	77 (34,8)	0,11 [0,06; 0,22] <0,0001		0,16 [0,09; 0,29] <0,0001		-0,29 [-0,36; -0,22] <0,0001	

KI: Konfidenzintervall, Patienten, deren Hypoglykämie vor Woche 52 (bzw. Woche 104) eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication). Zensierung: nach letzter Medikationseinnahme (*end of medication*), ° eigene Berechnung.

In Hinblick auf die **Gesamtzahl der Hypoglykämien, der schweren** und **der symptomatischen Hypoglykämien** ergeben die Interaktionstests in der Studie **DIA3009** keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor „Alter und BMI“. Lediglich für die Gesamtzahl der Hypoglykämien ergibt sich im Behandlungszeitraum von 52 Wochen zum Niveau von 0,2 für die Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 300 mg eine statistisch signifikante Interaktion, die jedoch aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht fazitrelevant ist.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für symptomatisch dokumentierte Hypoglykämien, stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Glimepirid**	**Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Glimepirid**
			HR [95%-KI] **p-Wert**	**HR [95%-KI]** **p-Wert**
DIA3009 104Wo	symptomatisch dokumentierte Hypoglykämien	Europa	0,03 [0,004; 0,21] 0,0005	0,03 [0,004; 0,24] 0,0008
		Nordamerika	0,04 [0,01; 0,17] <0,0001	0,04 [0,01; 0,18] <0,0001
		Mittel-/ und Südamerika	1,04 [0,07; 16,71] 0,9756	1,19 [0,07; 19,00] 0,9034
		andere	0,16 [0,07; 0,40] <0,0001	0,09 [0,03; 0,28] <0,0001
		p-Wert Interaktion°	0,1888	

Cox Proportional Hazard Modell für die Zeit bis Progression einer symptomatischen Hypoglykämie mit den Parametern Behandlung, Region und Interaktionsparameter Behandlung x Region; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° p-Wert aus Cox-Modell

In der Studie **DIA3009** (Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg vs. Metformin + Glimepirid nach 104 Wochen) zeigte sich ein Hinweis auf Interaktion beim Endpunkt symptomatisch dokumentierte Hypoglykämien bezüglich des Faktors Region (p=0,1888). Dies ist dadurch zu erklären, dass der Effekt in den Regionen Mittel-/ und Südamerika nicht signifikant war (p=0,9756 im Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Glimepirid bzw. p=0,9034 im Vergleich Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Glimepirid).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für symptomatisch dokumentierte Hypoglykämien stratifiziert nach Region (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg**	**Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg**
			HR [95%-KI] p-Wert	**HR [95%-KI] p-Wert**
DIA3006 52Wo	symptomatisch dokumentierte Hypoglykämien	Europa	22814322 [0; n.b.] 0,9963	12491613 [0; n.b.] 0,9964
		Nordamerika	1,1 [0,27; 4,38] 0,8964	2,38 [0,72; 7,91] 0,1564
		Mittel-/ und Südamerika	0,81 [0,18; 3,63] 0,7844	0,57 [0,1; 3,12] 0,5169
		andere	0,98 [0,06; 15,59] 0,9857	0,76 [0,05; 12,08] 0,8428
		p-Wert Interaktion°	0,9683	

Cox Proportional Hazard Modell für die Zeit bis Progression einer symptomatischen Hypoglykämie mit den Parametern Behandlung, Region und Interaktionsparameter Behandlung x Region; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° p-Wert aus Cox-Modell; n.b.:nicht berechenbar

In der Studie **DIA3006** (Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg nach 52 Wochen) zeigte sich keine signifikante Interaktion im Endpunkt symptomatisch dokumentierte Hypoglykämien bezüglich des Faktors Region (p=0,9683).

4.3.1.3.4.2.2 Ausmaß der Blutzuckerkontrolle

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich)

Studie	End-punkt	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg				Metformin + Glimepirid				Gruppenunterschied°	
			N	Baseline MW (SE)	Endwert MW (SE)	Verände-rung adj. MW [1] (SE)	N	Baseline MW (SE)	Endwert MW (SE)	Verände-rung adj. MW [1] (SE)	MWD (SE) [95%-KI] p-Wert	Inter-aktion p-Wert°
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}	<65 Jahre	237	7,81 (0,06)	6,99 (0,07)	-0,82 (0,06)	237	7,88 (0,06)	7,03 (0,07)	-0,79 (0,06)	-0,03 (0,07) [-0,17;0,12] 0,7012	0,064
		≥65 Jahre	45	7,62 (0,11)	6,94 (0,12)	-0,66 (0,11)	43	7,73 (0,12)	6,73 (0,13)	-0,97 (0,12)	0,31 (0,15) [0,01;0,62] 0,0425	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}	<65 Jahre	237	7,82 (0,06)	7,27 (0,08)	-0,54 (0,07)	237	7,89 (0,06)	7,61 (0,09)	-0,23 (0,08)	-0,30 (0,10) [-0,50;-0,11] 0,0026	0,1847
		≥65 Jahre	45	7,65 (0,12)	6,93 (0,14)	-0,71 (0,13)	43	7,76 (0,12)	7,04 (0,15)	-0,69 (0,14)	-0,02 (0,18) [-0,37;0,33] 0,9111	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				Metformin + Glimepirid					
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}	<65 Jahre	233	7,88 (0,07)	6,91 (0,07)	-0,92 (0,06)	237	7,88 (0,06)	7,03 (0,07)	-0,79 (0,06)	-0,14 (0,07) [-0,28;-0,01] 0,0652	0,3834
		≥65 Jahre	43	7,75 (0,11)	6,76 (0,12)	-0,94 (0,11)	43	7,73 (0,12)	6,73 (0,13)	-0,97 (0,12)	0,04 (0,15) [-0,27;0,35] 0,8004	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}	<65 Jahre	233	7,89 (0,07)	7,22 (0,08)	-0,63 (0,07)	237	7,89 (0,06)	7,61 (0,09)	-0,23 (0,08)	-0,39 (0,10) [-0,59;-0,19] 0,0001	0,0669

	≥65 Jahre	43	7,77 (0,12)	7,02 (0,14)	-0,7 (0,12)	43	7,76 (0,12)	7,04 (0,15)	-0,69 (0,14)	-0,01 (0,18) [-0,36;0,34] 0,9620

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3009** zeigt sich in Hinblick auf das Ausmaß der Blutzuckersenkung in der Behandlungsgruppe **Metformin+Canagliflozin 100 mg** eine Interaktion nach **52 Wochen** für den Faktor Alter. Es zeigt sich in der Subgruppe der über 65-Jährigen eine statistisch signifikante Senkung des HbA_{1c}-Wertes zugunsten der Behandlung mit Metformin+Glimepirid. In der Subgruppe der unter 65-Jährigen war ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht zu beobachten. Unter Behandlung mit **Metformin+Canagliflozin 300 mg** ist eine Interaktion mit dem Faktor Alter nicht zu beobachten.

Innerhalb eines Behandlungszeitraumes von **104 Wochen** zeigt sich zum Niveau von 0,2 in **beiden Dosierungsgruppen** mit Metformin+Canagliflozin eine signifikante Interaktion mit dem Faktor Alter, wobei jeweils in der Gruppe der unter 65-Jährigen eine statistisch signifikante Senkung des HbA_{1c}-Wertes zugunsten der Behandlung mit Metformin+Canagliflozin zu beobachten war.

Aufgrund der Inkonsistenz der Interaktionen werden aus den Ergebnissen keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen abgeleitet.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	End-punkt	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg				Metformin + Sitagliptin 100 mg				Gruppenunterschied	
			N	Baseline MW (SE)	EndwertMW (SE)	Verände-rung adj. MW[1] (SE)	N	Baseline MW (SE)	EndwertMW (SE)	Verände-rung adj. MW[1] (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Inter-aktion p-Wert°
DIA-3006-52Wo	HbA_{1c}	<65 Jahre	312	7,85 (0,07)	7,13 (0,07)	-0,72 (0,06)	298	7,91 (0,06)	7,2 (0,08)	-0,68 (0,06)	-0,04 (0,08) [-0,2;0,12] 0,5819	0,1029
		≥65 Jahre	53	8,16 (0,14)	7,38 (0,15)	-0,57 (0,13)	56	7,75 (0,14)	6,96 (0,13)	-0,85 (0,12)	0,28 (0,15) [-0,01;0,57] 0,0685	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				Metformin + Sitagliptin 100 mg					
DIA-3006-52Wo	HbA_{1c}	<65 Jahre	304	7,9 (0,07)	6,99 (0,07)	-0,89 (0,06)	298	7,91 (0,06)	7,2 (0,08)	-0,68 (0,06)	-0,21 (0,08) [-0,37;-0,05] 0,0079	0,1264
		≥65 Jahre	56	7,89 (0,14)	7,1 (0,13)	-0,77 (0,12)	56	7,75 (0,14)	6,96 (0,13)	-0,85 (0,12)	0,08 (0,15) [-0,21;0,37] 0,5760	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3006** zeigen sich hinsichtlich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle in beiden Dosierungsarmen mit Metformin+Canagliflozin signifikante Interaktionen mit dem Faktor Alter auf dem Niveau von 0,2. Unter Behandlung mit **Metformin+Canagliflozin 100 mg** zeigen sich jedoch innerhalb der Subgruppen keine signifikanten Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Behandlung mit **Metformin+Canagliflozin 300 mg** ergibt sich in der Subgruppe der unter 65-Jährigen eine statistisch signifikant stärkere HbA_{1c}-Senkung als unter Therapie mit Metformin+Sitagliptin. In der Subgruppe der ab 65-Jährigen ist dieser Effekt nicht signifikant.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied°**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}	männlich	148	7,87 (0,07)	7,02 (0,07)	-0,86 (0,07)	149	7,94 (0,07)	7,05 (0,08)	-0,83 (0,07)	-0,03 (0,09) [-0,21;0,16] 0,7626	0,4087
		weiblich	134	7,65 (0,08)	6,92 (0,08)	-0,73 (0,07)	131	7,71 (0,08)	6,84 (0,09)	-0,82 (0,08)	0,08 (0,09) [-0,09;0,26] 0,3520	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}	männlich	148	7,88 (0,07)	7,29 (0,1)	-0,59 (0,09)	149	7,94 (0,07)	7,68 (0,11)	-0,22 (0,1)	-0,37 (0,13) [-0,62;-0,11] 0,0053	0,1783
		weiblich	134	7,68 (0,08)	7,11 (0,09)	-0,56 (0,08)	131	7,74 (0,08)	7,26 (0,11)	-0,44 (0,1)	-0,13 (0,12) [-0,35;0,10] 0,2752	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}	männlich	128	7,86 (0,08)	6,79 (0,08)	-1,07 (0,08)	149	7,94 (0,07)	7,05 (0,08)	-0,83 (0,07)	-0,24 (0,10) [-0,43;-0,05] 0,0158	0,0837
		weiblich	148	7,82 (0,08)	6,92 (0,08)	-0,8 (0,07)	131	7,71 (0,08)	6,84 (0,09)	-0,82 (0,08)	0,02 (0,09) [-0,16;0,19] 0,8574	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}	männlich	128	7,86 (0,08)	7,1 (0,11)	-0,77 (0,1)	149	7,94 (0,07)	7,68 (0,11)	-0,22 (0,1)	-0,55 (0,14) [-0,82;-0,28] <0,0001	0,0183

	weiblich	148	7,84 (0,08)	7,22 (0,09)	-0,54 (0,08)	131	7,74 (0,08)	7,26 (0,11)	-0,44 (0,1)	-0,11 (0,11) [-0,33;0,12] 0,3503

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3009** zeigt der Interaktionstest nach **52 Wochen** unter Behandlung mit **Metformin+Canagliflozin 100 mg** kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Der Interaktionstest für die Behandlung mit **Metformin+Canagliflozin 300 mg** ergibt ein statistisch signifikantes Ergebnis auf dem Niveau von 0,2. Es zeigt sich, dass bei Männern unter Therapie mit Metformin+Canagliflozin 300 mg eine signifikant stärkere Reduzierung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zur Behandlung mit Metformin+Glimepirid zu beobachten ist. Dieser Effekt zeigt sich nicht bei den Frauen.

Nach **104 Wochen** zeigen sich für **beide Dosierungsgruppen** mit Metformin+Canagliflozin signifikante Interaktionen mit dem Faktor Geschlecht. Hier sind jeweils bei den Männern signifikant stärkere Reduzierungen der HbA_{1c}-Werte unter Therapie mit Metformin+Canagliflozin im Vergleich zur Behandlung mit Metformin+Glimepirid zu beobachten. Dieser Effekt zeigte sich bei den Frauen nicht.

Aufgrund der Inkonsistenz der Interaktionen werden aus den Ergebnissen keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen abgeleitet.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA3006 52Wo	HbA_{1c}	männlich	171	8,06 (0,09)	7,32 (0,1)	-0,7 (0,09)	165	7,98 (0,09)	7,29 (0,11)	-0,7 (0,09)	0 (0,11) [-0,22;0,22] 0,9851	0,8524
		weiblich	194	7,74 (0,08)	7,02 (0,09)	-0,75 (0,07)	189	7,81 (0,08)	7,04 (0,09)	-0,78 (0,07)	0,03 (0,09) [-0,15;0,21] 0,7317	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**					
DIA3006 52Wo	HbA_{1c}	männlich	163	8,08 (0,09)	7,15 (0,11)	-0,91 (0,09)	165	7,98 (0,09)	7,29 (0,11)	-0,7 (0,09)	-0,21 (0,11) [-0,43;0,01] 0,0635	0,5351
		weiblich	197	7,76 (0,08)	6,9 (0,09)	-0,89 (0,07)	189	7,81 (0,08)	7,04 (0,09)	-0,78 (0,07)	-0,11 (0,08) [-0,27;0,05] 0,2052	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3006** ergeben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach der Metformin Dosis (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied°**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}	Metfor-mindosis ≥2500mg	96	7,95 (0,1)	7,19 (0,1)	-0,7 (0,09)	78	8,04 (0,11)	7,23 (0,12)	-0,68 (0,1)	-0,01 (0,12) [-0,25;0,22] 0,8994	0,7647
		Metfor-mindosis <2500mg	185	7,67 (0,07)	6,85 (0,08)	-0,86 (0,07)	202	7,74 (0,07)	6,85 (0,08)	-0,89 (0,07)	0,03 (0,08) [-0,13;0,18] 0,7236	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}	Metfor-mindosis ≥2500mg	96	7,96 (0,1)	7,41 (0,13)	-0,47 (0,11)	78	8,04 (0,11)	7,87 (0,16)	-0,06 (0,14)	-0,41 (0,17) [-0,74;-0,08] 0,0151	0,3061
		Metfor-mindosis <2500mg	185	7,69 (0,07)	7,09 (0,09)	-0,63 (0,08)	202	7,76 (0,07)	7,32 (0,1)	-0,44 (0,09)	-0,19 (0,10) [-0,39;0,01] 0,0684	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}	Metfor-mindosis ≥2500mg	87	8,03 (0,1)	6,99 (0,11)	-0,89 (0,1)	78	8,04 (0,11)	7,23 (0,12)	-0,68 (0,1)	-0,21 (0,12) [-0,45;0,03] 0,0907	0,4174
		Metfor-mindosis <2500mg	189	7,74 (0,07)	6,79 (0,08)	-0,96 (0,07)	202	7,74 (0,07)	6,85 (0,08)	-0,89 (0,07)	-0,07 (0,08) [-0,22;0,09] 0,3931	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c}	Metfor-mindosis ≥2500mg	87	8,03 (0,11)	7,44 (0,14)	-0,48 (0,12)	78	8,04 (0,11)	7,87 (0,16)	-0,06 (0,14)	-0,43 (0,17) [-0,77;-0,09] 0,0145	0,555

	Metformindosis <2500mg	189	7,76 (0,07)	7,04 (0,09)	-0,73 (0,08)	202	7,76 (0,07)	7,32 (0,1)	-0,44 (0,09)	-0,29 (0,10) [-0,49;-0,08] 0,0062

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3009** ergeben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Metformin Dosis.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Alter und BMI (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Veränderung adj. MW (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Veränderung adj. MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert°**
DIA3009 52Wo	HbA_{1c}	Alter<55 und BMI≥30	78	7,88 (0,11)	7 (0,12)	-0,93 (0,11)	65	7,91 (0,12)	7,19 (0,14)	-0,72 (0,14)	-0,21 (0,16) [-0,53;0,11] 0,1926	0,1047
		Alter≥55 oder BMI<30	204	7,75 (0,06)	6,98 (0,06)	-0,77 (0,06)	215	7,81 (0,06)	6,9 (0,07)	-0,88 (0,06)	0,11 (0,07) [-0,03;0,25] 0,1136	
DIA3009 104Wo	HbA_{1c}	Alter<55 und BMI≥30	78	7,89 (0,11)	7,25 (0,16)	-0,66 (0,15)	65	7,92 (0,12)	8,17 (0,23)	0,26 (0,22)	-0,92 (0,25) [-1,42;-0,42] 0,0004	0,0035
		Alter≥55 oder BMI<30	204	7,75 (0,06)	7,21 (0,08)	-0,54 (0,07)	215	7,82 (0,07)	7,35 (0,08)	-0,45 (0,07)	-0,10 (0,09) [-0,28;0,08] 0,2849	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA3009 52Wo	HbA_{1c}	Alter<55 und BMI≥30	66	7,94 (0,12)	6,89 (0,13)	-1,05 (0,12)	65	7,91 (0,12)	7,19 (0,14)	-0,72 (0,14)	-0,33 (0,17) [-0,65;0,00] 0,0503	0,1394

		Alter≥55 oder BMI<30	210	7,82 (0,06)	6,86 (0,07)	-0,91 (0,06)	215	7,81 (0,06)	6,9 (0,07)	-0,88 (0,06)	-0,03 (0,07) [-0,17;0,11] 0,6660	
DIA3009 104Wo	HbA_{1c}	Alter<55 und BMI≥30	66	7,95 (0,12)	7,21 (0,18)	-0,73 (0,16)	65	7,92 (0,12)	8,17 (0,23)	0,26 (0,22)	-0,99 (0,26) [-1,51;-0,47] 0,0003	0,0057
		Alter≥55 oder BMI<30	210	7,82 (0,07)	7,15 (0,08)	-0,64 (0,07)	215	7,82 (0,07)	7,35 (0,08)	-0,45 (0,07)	-0,20 (0,09) [-0,38;-0,02] 0,0321	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3009** zeigt sich bei Betrachtung des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle in **beiden Dosierungsarmen** mit Metformin+Canagliflozin sowohl nach **52 Wochen** als auch nach **104 Wochen** statistisch signifikante Interaktionstests auf dem Niveau von 0,2. Bei Betrachtung der Subgruppen ergeben sich nach **104 Wochen** für den Behandlungsarm **Metformin+Canagliflozin 100 mg** für die unter 55-Jährigen mit einem BMI ≥30 kg/m² statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 100 mg.

Im Behandlungsarm **Metformin+Canagliflozin 300 mg** ergeben sich nach 104 Wochen in beiden Subgruppen (Alter<55 Jahre und BMI ≥30 kg/m² versus Alter ≥55 Jahre oder BMI<30 kg/m²) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Behandlung mit Metformin+Canagliflozin. Dies ist ein gleichgerichteter Effekt und daher nicht fazitrelevant.

Aufgrund der Inkonsistenz der Interaktionen werden aus den Ergebnissen somit keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen abgeleitet.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Glimepirid**	**Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Glimepirid**
			MWD (SE) [95%-KI] p-Wert	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3009 104Wo	HbA_{1c}	Europa	-0,42 (0,12) [-0,66; -0,18] 0,0007	-0,23 (0,13) [-0,49; 0,02] 0,0749
		Nordamerika	-0,09 (0,19) [-0,47; 0,28] 0,6198	-0,36 (0,19) [-0,73; 0,01] 0,0585
		Mittel-/ und Südamerika	-0,79 (0,31) [-1,41; -0,16] 0,0149	-0,31 (0,32) [-0,94; 0,33] 0,3346
		andere	-0,02 (0,11) [-0,24; 0,19] 0,8254	-0,13 (0,11) [-0,35; 0,09] 0,2334
		p-Wert Interaktion°	0,0233	0,7511

Repeated-Measures-Modell; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° p-Wert aus Q-Statistik

In der Studie **DIA3009** (Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Glimepirid nach 104 Wochen) zeigte sich eine signifikante Interaktion im Endpunkt Ausmaß der Blutzuckersenkung bezüglich des Faktors Region (p=0,0233). Dies ist durch eine signifikant stärkere HbA_{1c}-Senkung durch Metformin + Canagliflozin 100 mg in den Regionen Europa (p=0,0007) sowie Mittel-/ und Südamerika (p=0,0149) zu erklären. Im Vergleich Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Glimepirid zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt durch Region (p=0,7511).

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}), stratifiziert nach Region (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg**	**Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg**
			MWD (SE) [95%-KI] p-Wert	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3006 52Wo	HbA_{1c}	Europa	0,07 (0,1) [-0,13; 0,27] 0,4676	-0,05 (0,1) [-0,25; 0,15] 0,6154
		Nordamerika	0,1 (0,11) [-0,11; 0,31] 0,3696	-0,08 (0,11) [-0,3; 0,13] 0,4509
		Mittel-/ und Südamerika	-0,13 (0,13) [-0,38; 0,12] 0,295	-0,34 (0,13) [-0,59; -0,08] 0,0094
		andere	0,06 (0,14) [-0,21; 0,33] 0,6749	-0,11 (0,13) [-0,36; 0,14] 0,3878
		p-Wert Interaktion°	0,5224	0,3383

Repeated-Measures-Modell; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° p-Wert aus Q-Statistik

In der Studie **DIA3006** (Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg nach 52 Wochen) zeigte sich keine signifikante Interaktion im Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) bezüglich des Faktors Region (p=0,5224 bzw. p=0,3383).

4.3.1.3.4.2.3 Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Endpunkt	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	237	54 (22,8)	237	34 (14,3)	1,76 [1,10; 2,83] 0,0190	0,8033	1,59 [1,08; 2,34] 0,0199	0,7420	0,08 [0,01; 0,15] 0,0175	0,9609
		≥65 Jahre	45	13 (28,9)	43	9 (20,9)	1,53 [0,58; 4,08] 0,3904		1,38 [0,66; 2,89] 0,3934		0,08 [-0,10; 0,26] 0,3856	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	237	123 (51,9)	237	68 (28,7)	2,68 [1,83; 3,92] <0,0001	0,0933	1,81 [1,43; 2,29] <0,0001	0,0710	0,23 [0,15; 0,32] <0,0001	0,1079
		≥65 Jahre	45	21 (46,7)	43	18 (41,9)	1,22 [0,52; 2,82] 0,6502		1,11 [0,70; 1,79] 0,6509		0,05 [-0,16; 0,26] 0,6496	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	237	42 (17,7)	237	22 (9,3)	2,10 [1,21; 3,65] 0,0081	0,5589	1,91 [1,18; 3,10] 0,0087	0,5088	0,08 [0,02; 0,15] 0,0068	0,7788
		≥65 Jahre	45	10 (22,2)	43	7 (16,3)	1,47 [0,50; 4,29] 0,4817		1,37 [0,57; 3,26] 0,4836		0,06 [-0,10; 0,22] 0,4778	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	237	87 (36,7)	237	43 (18,1)	2,62 [1,71; 3,99] <0,0001	0,9090	2,02 [1,47; 2,78] <0,0001	0,6628	0,19 [0,11; 0,26] <0,0001	0,8239
		≥65 Jahre	45	22 (48,9)	43	12 (27,9)	2,47 [1,02; 6,00] 0,0455		1,75 [0,99; 3,08] 0,0521		0,21 [0,01; 0,41] 0,0381	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	233	59 (25,3)	237	34 (14,3)	2,02 [1,27; 3,23] 0,0031	0,4323	1,77 [1,21; 2,58] 0,0035	0,4030	0,11 [0,04; 0,18] 0,0026	0,5183
		≥65 Jahre	43	11 (25,6)	43	9 (20,9)	1,30 [0,48; 3,55] 0,6102		1,22 [0,56; 2,65] 0,6108		0,05 [-0,13; 0,22] 0,6092	

	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	233	125 (53,6)	237	68 (28,7)	2,88 [1,96; 4,21] <0,0001	0,5279	1,87 [1,48; 2,36] <0,0001	0,2966	0,25 [0,16; 0,34] <0,0001	0,5796
		≥65 Jahre	43	26 (60,5)	43	18 (41,9)	2,12 [0,90; 5,02] 0,0862		1,44 [0,94; 2,21] 0,0916		0,19 [-0,02; 0,39] 0,0790	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	233	54 (23,2)	237	22 (9,3)	2,95 [1,73; 5,03] 0,0001	0,2132	2,50 [1,57; 3,96] 0,0001	0,1949	0,14 [0,07; 0,20] <0,0001	0,3050
		≥65 Jahre	43	9 (20,9)	43	7 (16,3)	1,36 [0,46; 4,06] 0,5803		1,29 [0,53; 3,14] 0,5811		0,05 [-0,12; 0,21] 0,5788	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	233	101 (43,3)	237	43 (18,1)	3,45 [2,27; 5,25] <0,0001	0,3948	2,39 [1,76; 3,25] <0,0001	0,2795	0,25 [0,17; 0,33] <0,0001	0,5488
		≥65 Jahre	43	20 (46,5)	43	12 (27,9)	2,25 [0,92; 5,50] 0,0767		1,67 [0,94; 2,97] 0,0830		0,19 [-0,01; 0,39] 0,0690	

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien, stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**Interaktion p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**Interaktion p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**	**Interaktion p-Wert°**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**						
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c}<6,5% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	237	55 (23,2)	237	35 (14,8)	1,74 [1,09; 2,79] 0,02	0,82	1,57 [1,07; 2,31] 0,02	0,76	0,08 [0,01; 0,15] 0,02	0,96
		≥65 Jahre	45	13 (28,9)	43	9 (20,9)	1,53 [0,58; 4,08] 0,39		1,38 [0,66; 2,89] 0,39		0,08 [-0,10; 0,26] 0,39	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	237	125 (52,7)	237	76 (32,1)	2,36 [1,63; 3,43] <0,0001	0,16	1,64 [1,32; 2,05] <0,0001	0,14	0,21 [0,12; 0,29] <0,0001	0,17
		≥65 Jahre	45	21 (46,7)	43	18 (41,9)	1,22 [0,52; 2,82] 0,65		1,11 [0,70; 1,79] 0,65		0,05 [-0,16; 0,26] 0,65	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	237	45 (19,0)	237	22 (9,3)	2,29 [1,33; 3,95] 0,003	0,47	2,05 [1,27; 3,30] 0,003	0,42	0,10 [0,03; 0,16] 0,003	0,67
		≥65 Jahre	45	10 (22,2)	43	7 (16,3)	1,47 [0,50; 4,29] 0,48		1,37 [0,57; 3,26] 0,48		0,06 [-0,10; 0,22] 0,48	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	237	91 (38,4)	237	47 (19,8)	2,52 [1,67; 3,81] <0,0001	0,97	1,94 [1,43; 2,62] <0,0001	0,76	0,19 [0,11; 0,27] <0,0001	0,82
		≥65 Jahre	45	22 (48,9)	43	12 (27,9)	2,47 [1,02; 6,00] 0,05		1,75 [0,99; 3,08] 0,05		0,21 [0,01; 0,41] 0,05	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009	HbA_{1c} <6,5% ohne	<65 Jahre	233	60 (25,8)	237	35 (14,8)	2,00 [1,26; 3,18] 0,003	0,44	1,74 [1,20; 2,54] 0,004	0,42	0,11 [0,04; 0,18] 0,003	0,52

52Wo	Hypoglykämie	≥65 Jahre	43	11 (25,6)	43	9 (20,9)	1,30 [0,48; 3,55] 0,61		1,22 [0,56; 2,65] 0,61		0,05 [-0,13; 0,22] 0,61	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	233	126 (54,1)	237	76 (32,1)	2,49 [1,71; 3,63] <0,00001	0,74	1,69 [1,35; 2,10] <0,00001	0,53	0,22 [0,13; 0,31] <0,00001	0,77
		≥65 Jahre	43	26 (60,5)	43	18 (41,9)	2,12 [0,90; 5,02] 0,09		1,44 [0,94; 2,21] 0,09		0,19 [-0,02; 0,39] 0,08	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	233	57 (24,5)	237	22 (9,3)	3,17 [1,86; 5,38] <0,0001	0,17	2,64 [1,67; 4,16] <0,0001	0,16	0,15 [0,09; 0,22] <0,00001	0,24
		≥65 Jahre	43	9 (20,9)	43	7 (16,3)	1,36 [0,46; 4,06] 0,58		1,29 [0,53; 3,14] 0,58		0,05 [-0,12; 0,21] 0,58	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	233	105 (45,1)	237	47 (19,8)	3,32 [2,20; 5,00] <0,00001	0,44	2,27 [1,70; 3,04] <0,00001	0,35	0,25 [0,17; 0,33] <0,00001	0,55
		≥65 Jahre	43	20 (46,5)	43	12 (27,9)	2,25 [0,92; 5,50] 0,08		1,67 [0,94; 2,97] 0,08		0,19 [-0,01; 0,39] 0,08	

In der Studie **DIA3009** zeigen sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomtischen sowie symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien keine Hinweise auf Effektmodifikationen durch den Faktor Alter. Lediglich beim Endpunkt „HbA_{1c}-Wert<7% (für Patienten mit Baseline-Wert ≥7%) ohne symptomatische Hypoglykämien“ zeigt sich unter Therapie mit Metformin+Canagliflozin 100 mg in der Subgruppe der unter 65-Jährigen eine signifikant stärkere Responserate als in der Vergleichstherapie. Dieser Effekt ist in der Subgruppe der über 65-Jährigen nicht zu beobachten. Aufgrund der Inkonsistenz der Interaktionen werden aus den Ergebnissen keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen abgeleitet.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**Interaktion p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**Interaktion p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**	**Interaktion p-Wert°**
DIA3006 52Wo	HbA_{1c} <6.5% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	312	66 (21,2)	298	65 (21,8)	0,96 [0,65; 1,42] 0,8431	0,0990	0,97 [0,72; 1,31] 0,8431	0,1060	-0,01 [-0,07; 0,06] 0,8432	0,0874
		≥65 Jahre	53	8 (15,1)	56	17 (30,4)	0,41 [0,16; 1,05] 0,0624		0,50 [0,23; 1,05] 0,0685		-0,15 [-0,31; 0,00] 0,0525	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	312	127 (40,7)	298	135 (45,3)	0,83 [0,60; 1,14] 0,2518	0,0175	0,90 [0,75; 1,08] 0,2519	0,0211	-0,05 [-0,12; 0,03] 0,2512	0,0133
		≥65 Jahre	53	14 (26,4)	56	31 (55,4)	0,29 [0,13; 0,65] 0,0026		0,48 [0,29; 0,79] 0,0042		-0,29 [-0,47; -0,11] 0,0013	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**							
DIA3006 52Wo	HbA_{1c} <6.5% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	304	82 (27,0)	298	65 (21,8)	1,32 [0,91; 1,92] 0,1411	0,0474	1,24 [0,93; 1,64] 0,1421	0,0502	0,05 [-0,02; 0,12] 0,1395	0,0430
		≥65 Jahre	56	10 (17,9)	56	17 (30,4)	0,50 [0,20; 1,21] 0,1255		0,59 [0,30; 1,17] 0,1305		-0,12 [-0,28; 0,03] 0,1180	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	<65 Jahre	304	163 (53,6)	298	135 (45,3)	1,40 [1,01; 1,92] 0,0415	0,0942	1,18 [1,01; 1,39] 0,0424	0,0924	0,08 [0,00; 0,16] 0,0406	0,0925
		≥65 Jahre	56	26 (46,4)	56	31 (55,4)	0,70 [0,33; 1,47] 0,3453		0,84 [0,58; 1,21] 0,3472		-0,09 [-0,27; 0,10] 0,3427	

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung

In der Studie **DIA3006** zeigen alle Interaktionstests nach 52 Wochen in Hinblick auf die Gemeinsame Betrachtung von Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien statistisch signifikante Ergebnisse in beiden Dosierungsarmen. Dabei zeigt sich für den Endpunkt „HbA_{1c}-Wert<7% (für Patienten mit Baseline-Wert ≥7%) ohne Hypoglykämien“ in der Behandlungsgruppe **Metformin+Canagliflozin 100 mg** bei den ab 65-Jährigen statistisch signifikant höhere Responseraten zugunsten der Vergleichstherapie, während sich in der Behandlungsgruppe **Metformin+Canagliflozin 300 mg** bei den unter 65-Jährigen statistisch signifikant höhere Responseraten zuungunsten der Vergleichstherapie zeigen.

Aufgrund der Inkonsistenz der Daten werden aus den Ergebnissen keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen abgeleitet.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**						
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	weiblich	134	40 (29,9)	131	18 (13,7)	2,67 [1,44; 4,97] 0,0019	0,0451	2,17 [1,32; 3,59] 0,0024	0,0539	0,16 [0,06; 0,26] 0,0012	0,0272
		männlich	148	27 (18,2)	149	25 (16,8)	1,11 [0,61; 2,01] 0,7399		1,09 [0,66; 1,78] 0,7399		0,01 [-0,07; 0,10] 0,7398	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	weiblich	134	74 (55,2)	131	37 (28,2)	3,13 [1,88; 5,22] <0,0001	0,1294	1,96 [1,43; 2,67] <0,0001	0,1549	0,27 [0,16; 0,38] <0,0001	0,1206
		männlich	148	70 (47,3)	149	49 (32,9)	1,83 [1,14; 2,93] 0,0116		1,44 [1,08; 1,91] 0,0126		0,14 [0,03; 0,25] 0,0104	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	weiblich	134	28 (20,9)	131	9 (6,9)	3,58 [1,62; 7,93] 0,0017	0,0430	3,04 [1,49; 6,19] 0,0022	0,0428	0,14 [0,06; 0,22] 0,0007	0,0545
		männlich	148	24 (16,2)	149	20 (13,4)	1,25 [0,66; 2,37] 0,4986		1,21 [0,70; 2,09] 0,4990		0,03 [-0,05; 0,11] 0,4978	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	weiblich	134	60 (44,8)	131	20 (15,3)	4,50 [2,51; 8,08] <0,0001	0,0096	2,93 [1,88; 4,58] <0,0001	0,0126	0,30 [0,19; 0,40] <0,0001	0,0075
		männlich	148	49 (33,1)	149	35 (23,5)	1,61 [0,97; 2,69] 0,0668		1,41 [0,97; 2,04] 0,0686		0,10 [-0,01; 0,20] 0,0643	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	weiblich	148	40 (27,0)	131	18 (13,7)	2,33 [1,26; 4,30] 0,0072	0,3285	1,97 [1,19; 3,26] 0,0085	0,3324	0,13 [0,04; 0,23] 0,0050	0,3272
		männlich	128	30 (23,4)	149	25 (16,8)	1,52 [0,84; 2,75] 0,1676		1,40 [0,87; 2,25] 0,1681		0,07 [-0,03; 0,16] 0,1686	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	weiblich	148	81 (54,7)	131	37 (28,2)	3,07 [1,86; 5,06] <0,0001	0,5354	1,94 [1,42; 2,64] <0,0001	0,4705	0,26 [0,15; 0,38] <0,0001	0,5653
		männlich	128	70 (54,7)	149	49 (32,9)	2,46 [1,51; 4,01] 0,0003		1,66 [1,26; 2,20] 0,0003		0,22 [0,10; 0,33] 0,0002	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	weiblich	148	34 (23,0)	131	9 (6,9)	4,04 [1,86; 8,80] 0,0004	0,1345	3,34 [1,67; 6,71] 0,0007	0,1192	0,16 [0,08; 0,24] 0,0001	0,2639
		männlich	128	29 (22,7)	149	20 (13,4)	1,89 [1,01; 3,54] 0,0467		1,69 [1,01; 2,83] 0,0478		0,09 [0,00; 0,18] 0,0464	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	weiblich	148	65 (43,9)	131	20 (15,3)	4,35 [2,44; 7,73] <0,0001	0,1708	2,88 [1,85; 4,48] <0,0001	0,1277	0,29 [0,19; 0,39] <0,0001	0,2682
		männlich	128	56 (43,8)	149	35 (23,5)	2,53 [1,51; 4,24] 0,0004		1,86 [1,31; 2,64] 0,0005		0,20 [0,09; 0,31] 0,0003	

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien, stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**						
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	weiblich	134	41 (30,6)	131	18 (13,7)	2,77 [1,49; 5,14] 0,001	0,03	2,23 [1,35; 3,67] 0,002	0,03	0,17 [0,07; 0,27] 0,0007	0,02
		männlich	148	27 (18,2)	149	26 (17,4)	1,06 [0,58; 1,91] 0,86		1,05 [0,64; 1,70] 0,86		0,01 [-0,08; 0,10] 0,86	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	weiblich	134	75 (56,0)	131	40 (30,5)	2,89 [1,75; 4,79] <0,0001	0,10	1,83 [1,36; 2,47] <0,0001	0,11	0,25 [0,14; 0,37] <0,0001	0,09
		männlich	148	71 (48,0)	149	54 (36,2)	1,62 [1,02; 2,58] 0,04		1,32 [1,01; 1,74] 0,04		0,12 [0,01; 0,23] 0,04	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	weiblich	134	29 (21,6)	131	9 (6,9)	3,74 [1,70; 8,27] 0,001	0,05	3,15 [1,55; 6,39] 0,001	0,05	0,15 [0,07; 0,23] 0,0004	0,07
		männlich	148	26 (17,6)	149	20 (13,4)	1,37 [0,73; 2,59] 0,32		1,31 [0,77; 2,24] 0,33		0,04 [-0,04; 0,12] 0,32	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	weiblich	134	62 (46,3)	131	22 (16,8)	4,27 [2,41; 7,55] <0,00001	0,01	2,76 [1,81; 4,20] <0,00001	0,02	0,29 [0,19; 0,40] <0,0001	0,009
		männlich	148	51 (34,5)	149	37 (24,8)	1,59 [0,96; 2,63] 0,07		1,39 [0,97; 1,98] 0,07		0,10 [-0,01; 0,20 0,07	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	weiblich	148	40 (27,0)	131	18 (13,7)	2,33 [1,26; 4,30] 0,007	0,32	1,97 [1,19; 3,26] 0,009	0,32	0,13 [0,04; 0,23] 0,005	0,34
		männlich	128	31 (24,2)	149	26 (17,4)	1,51 [0,84; 2,71] 0,17		1,39 [0,87; 2,21] 0,17		0,07 [-0,03; 0,16] 0,17	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	weiblich	114 48	81 (54,7)	131	40 (30,5)	2,75 [1,68; 4,50] <0,0001	0,52	1,79 [1,33; 2,41] 0,0001	0,44	0,24 [0,13; 0,35] <0,0001	0,55
		männlich	128	71 (55,5)	149	54 (36,2)	2,19 [1,35; 3,55] 0,001		1,53 [1,18; 1,99] 0,002		0,19 [0,08; 0,31] 0,001	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	weiblich	148	35 (23,6)	131	9 (6,9)	4,20 [1,93; 9,12] 0,0003	0,16	3,44 [1,72; 6,89] 0,0005	0,14	0,17 [0,09; 0,25] 0,0001	0,34
		männlich	128	31 (24,2)	149	20 (13,4)	2,06 [1,11; 3,83] 0,02		1,80 [1,08; 3,00] 0,02		0,11 [0,02; 0,20] 0,02	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	weiblich	148	67 (45,3)	131	22 (16,8)	4,10 [2,34; 7,18] <0,00001	0,20	2,70 [1,77; 4,10] <0,00001	0,16	0,28 [0,18; 0,39] <0,00001	0,30
		männlich	128	58 (45,3)	149	37 (24,8)	2,51 [1,51; 4,17] 0,0004		1,82 [1,30; 2,56] 0,0005		0,20 [0,09; 0,32] 0,0003	

In der Studie **DIA3009** zeigen sich im Hinblick auf die Gemeinsame Betrachtung der **Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien** im Beobachtungszeitraum von **52 Wochen** lediglich für die Behandlungsgruppe **Metformin+Canagliflozin 100 mg** signifikante Interaktionen mit dem Faktor Geschlecht. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte sind die Ergebnisse der Interaktionstests nicht fazitrelevant. Unter Therapie mit **Metformin+Canagliflozin 300 mg** sind signifikante Interaktionen mit dem Faktor Geschlecht nicht zu beobachten

Im Behandlungszeitraum von **104 Wochen** zeigen sich durchgehend signifikante Interaktionen mit dem Faktor Geschlecht. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte sind auch die Ergebnisse dieser Interaktionstests nicht fazitrelevant.

In der Studie **DIA3009** zeigen sich im Hinblick auf die Gemeinsame Betrachtung der **Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien** im Beobachtungszeitraum von **52 Wochen** ebenfalls lediglich für die Behandlungsgruppe **Metformin+Canagliflozin 100 mg** signifikante Interaktionen mit dem Faktor Geschlecht. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte sind die Ergebnisse der Interaktionstests nicht fazitrelevant. Unter Therapie mit **Metformin+Canagliflozin 300 mg** sind signifikante Interaktionen mit dem Faktor Geschlecht nicht zu beobachten

Im Behandlungszeitraum von **104 Wochen** zeigen sich durchgehend signifikante Interaktionen mit dem Faktor Geschlecht. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte sind auch die Ergebnisse dieser Interaktionstests nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**						
DIA3006 52Wo	HbA_{1c} <6.5% ohne Hypo-glykämie	männlich	171	39 (22,8)	165	36 (21,8)	1,06 [0,63; 1,77] 0,8277	0,2303	1,05 [0,70; 1,56] 0,8278	0,2282	0,01 [-0,08; 0,10] 0,8277	0,2371
		weiblich	194	35 (18,0)	189	46 (24,3)	0,68 [0,42; 1,12] 0,1325		0,74 [0,50; 1,10] 0,1337		-0,06 [-0,14; 0,02] 0,1307	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypo-glykämie	männlich	171	64 (37,4)	165	76 (46,1)	0,70 [0,45; 1,08] 0,1090	0,9135	0,81 [0,63; 1,05] 0,1101	0,8842	-0,09 [-0,19; 0,02] 0,1074	0,9237
		weiblich	194	77 (39,7)	189	90 (47,6)	0,72 [0,48; 1,09] 0,1182		0,83 [0,66; 1,05] 0,1191		-0,08 [-0,18; 0,02] 0,1167	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**							
DIA3006 52Wo	HbA_{1c} <6.5% ohne Hypo-glykämie	männlich	163	35 (21,5)	165	36 (21,8)	0,98 [0,58; 1,66] 0,9394	0,4696	0,98 [0,65; 1,49] 0,9394	0,4844	0,00 [-0,09; 0,09] 0,9394	0,4385
		weiblich	197	57 (28,9)	189	46 (24,3)	1,27 [0,80; 1,99] 0,3080		1,19 [0,85; 1,66] 0,3091		0,05 [-0,04; 0,13] 0,3063	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypo-glykämie	männlich	163	80 (49,1)	165	76 (46,1)	1,13 [0,73; 1,74] 0,5841	0,5319	1,07 [0,85; 1,34] 0,5843	0,5710	0,03 [-0,08; 0,14] 0,5839	0,5312
		weiblich	197	109 (55,3)	189	90 (47,6)	1,36 [0,91; 2,03] 0,1301		1,16 [0,96; 1,41] 0,1318		0,08 [-0,02; 0,18] 0,1286	

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung

In der Studie **DIA3006** zeigen sich bei der Gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach der Metformin Dosis (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Endpunkt	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Metfor-mindosis <2500mg	185	45 (24,3)	202	28 (13,9)	2,00 [1,19; 3,37] 0,0093	0,3079	1,75 [1,14; 2,69] 0,0099	0,2947	0,10 [0,03; 0,18] 0,0086	0,3569
		Metfor-mindosis ≥2500mg	96	22 (22,9)	78	15 (19,2)	1,25 [0,60; 2,61] 0,5550		1,19 [0,66; 2,14] 0,5564		0,04 [-0,08; 0,16] 0,5515	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Metfor-mindosis <2500mg	185	94 (50,8)	202	58 (28,7)	2,56 [1,69; 3,90] <0,0001	0,4617	1,77 [1,37; 2,29] <0,0001	0,3743	0,22 [0,13; 0,32] <0,0001	0,5062
		Metfor-mindosis ≥2500mg	96	50 (52,1)	78	28 (35,9)	1,94 [1,05; 3,58] 0,0336		1,45 [1,02; 2,07] 0,0389		0,16 [0,02; 0,31] 0,0298	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Metfor-mindosis <2500mg	185	28 (15,1)	202	21 (10,4)	1,54 [0,84; 2,81] 0,1636	0,2339	1,46 [0,86; 2,47] 0,1644	0,2672	0,05 [-0,02; 0,11] 0,1633	0,1251
		Metfor-mindosis ≥2500mg	96	24 (25,0)	78	8 (10,3)	2,92 [1,23; 6,93] 0,0153		2,44 [1,16; 5,12] 0,0186		0,15 [0,04; 0,26] 0,0084	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Metfor-mindosis <2500mg	185	69 (37,3)	202	40 (19,8)	2,41 [1,53; 3,80] 0,0002	0,6047	1,88 [1,35; 2,63] 0,0002	0,6536	0,17 [0,09; 0,26] 0,0001	0,5423
		Metfor-mindosis ≥2500mg	96	40 (41,7)	78	15 (19,2)	3,00 [1,50; 6,01] 0,0019		2,17 [1,30; 3,62] 0,0031		0,22 [0,09; 0,36] 0,0009	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Metformin Dosis <2500mg	189	50 (26,5)	202	28 (13,9)	2,24 [1,34; 3,74] 0,0021	0,2135	1,91 [1,26; 2,90] 0,0024	0,2074	0,13 [0,05; 0,20] 0,0018	0,2396
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	20 (23,0)	78	15 (19,2)	1,25 [0,59; 2,66] 0,5560		1,20 [0,66; 2,17] 0,5570		0,04 [-0,09; 0,16] 0,5537	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Metformin Dosis <2500mg	189	104 (55,0)	202	58 (28,7)	3,04 [2,00; 4,62] <0,0001	0,3354	1,92 [1,49; 2,47] <0,0001	0,2759	0,26 [0,17; 0,36] <0,0001	0,3636
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	47 (54,0)	78	28 (35,9)	2,10 [1,12; 3,92] 0,0203		1,50 [1,06; 2,14] 0,0237		0,18 [0,03; 0,33] 0,0174	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Metformin Dosis <2500mg	189	44 (23,3)	202	21 (10,4)	2,62 [1,49; 4,60] 0,0008	0,9002	2,24 [1,38; 3,62] 0,0010	0,9131	0,13 [0,06; 0,20] 0,0006	0,8469
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	19 (21,8)	78	8 (10,3)	2,44 [1,00; 5,96] 0,0492		2,13 [0,99; 4,59] 0,0536		0,12 [0,01; 0,23] 0,0388	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Metformin Dosis <2500mg	189	85 (45,0)	202	40 (19,8)	3,31 [2,11; 5,19] <0,0001	0,7964	2,27 [1,65; 3,13] <0,0001	0,8620	0,25 [0,16; 0,34] <0,0001	0,7154
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	36 (41,4)	78	15 (19,2)	2,96 [1,46; 6,01] 0,0026		2,15 [1,28; 3,62] 0,0038		0,22 [0,09; 0,36] 0,0014	

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien, stratifiziert nach der Metformin Dosis (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Endpunkt	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Metfor-mindosis <2500mg	186	46 (24,7)	202	29 (14,4)	1,96 [1,17; 3,28] 0,01	0,33	1,72 [1,13; 2,62] 0,01	0,32	0,10 [0,03; 0,18] 0,01	0,36
		Metfor-mindosis ≥2500mg	96	22 (22,9)	78	15 (19,2)	1,25 [0,60; 2,61] 0,55		1,19 [0,66; 2,14] 0,56		0,04 [-0,08; 0,16] 0,55	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Metfor-mindosis <2500mg	186	95 (51,1)	202	63 (31,2)	2,30 [1,52; 3,48] <0,0001	0,43	1,64 [1,28; 2,10] <0,0001	0,34	0,20 [0,10; 0,30] <0,0001	0,47
		Metfor-mindosis ≥2500mg	96	51 (53,1)	78	31 (39,7)	1,72 [0,94; 3,15] 0,08		1,34 [0,96; 1,86] 0,09		0,13 [-0,01; 0,28] 0,08	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Metfor-mindosis <2500mg	186	30 (16,1)	202	21 (10,4)	1,66 [0,91; 3,01] 0,10	0,25	1,55 [0,92; 2,61] 0,10	0,29	0,06 [-0,01; 0,12] 0,10	0,13
		Metfor-mindosis ≥2500mg	96	25 (26,0)	78	8 (10,3)	3,08 [1,30; 7,29] 0,01		2,54 [1,21; 5,31] 0,01		0,16 [0,05; 0,27] 0,005	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Metfor-mindosis <2500mg	186	72 (38,7)	202	43 (21,3)	2,34 [1,49; 3,65] 0,0002	0,61	1,82 [1,32; 2,51] 0,0003	0,65	0,17 [0,08; 0,26] 0,0001	0,56
		Metfor-mindosis ≥2500mg	96	41 (42,7)	78	16 (20,5)	2,89 [1,46; 5,72] 0,002		2,08 [1,27; 3,41] 0,004		0,22 [0,09; 0,36] 0,001	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Metformindosis <2500mg	189	51 (27,0)	202	29 (14,4)	2,20 [1,33; 3,66] 0,002	0,22	1,88 [1,25; 2,83] 0,003	0,22	0,13 [0,05; 0,21] 0,002	0,24
		Metformindosis ≥2500mg	87	20 (23,0)	78	15 (19,2)	1,25 [0,59; 2,66] 0,56		1,20 [0,66; 2,17] 0,56		0,04 [-0,09; 0,16] 0,55	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Metformindosis <2500mg	189	105 (55,6)	202	63 (31,2)	2,76 [1,82; 4,17] <0,00001	0,25	1,78 [1,40; 2,27] <0,00001	0,20	0,24 [0,15; 0,34] <0,00001	0,27
		Metformindosis ≥2500mg	87	47 (54,0)	78	31 (39,7)	1,78 [0,96; 3,31] 0,07		1,36 [0,97; 1,90] 0,07		0,14 [-0,01; 0,29] 0,06	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Metformindosis <2500mg	189	46 (24,3)	202	21 (10,4)	2,77 [1,58; 4,86] 0,0004	0,91	2,34 [1,45; 3,77] 0,0005	0,92	0,14 [0,07; 0,21] 0,0002	0,86
		Metformindosis ≥2500mg	87	20 (23,0)	78	8 (10,3)	2,61 [1,08; 6,33] 0,03		2,24 [1,05; 4,80] 0,04		0,13 [0,02; 0,24] 0,02	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Metformindosis <2500mg	189	88 (46,6)	202	43 (21,3)	3,22 [2,07; 5,01] <0,00001	0,78	2,19 [1,61; 2,97] <0,00001	0,86	0,25 [0,16; 0,34] <0,00001	0,70
		Metformindosis ≥2500mg	87	37 (42,5)	78	16 (20,5)	2,87 [1,43; 5,74] 0,003		2,07 [1,26; 3,42] 0,004		0,22 [0,08; 0,36] 0,002	

In der Studie **DIA3009** zeigen sich bei der Gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen sowie symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Metformin Dosis.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Alter und BMI Dosis (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Endpunkt	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	204	47 (23,0)	215	34 (15,8)	1,59 [0,98; 2,60] 0,0625	0,5588	1,46 [0,98; 2,17] 0,0635	0,5651	0,07 [0,00; 0,15] 0,0611	0,5474
		Alter<55 und BMI≥30	78	20 (25,6)	65	9 (13,8)	2,15 [0,90; 5,11] 0,0848		1,85 [0,91; 3,78] 0,0910		0,12 [-0,01; 0,25] 0,0714	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	204	104 (51,0)	215	70 (32,6)	2,15 [1,45; 3,20] 0,0001	0,3353	1,57 [1,24; 1,98] 0,0002	0,2910	0,18 [0,09; 0,28] 0,0001	0,3652
		Alter<55 und BMI≥30	78	40 (51,3)	65	16 (24,6)	3,22 [1,57; 6,61] 0,0014		2,08 [1,29; 3,36] 0,0026		0,27 [0,11; 0,42] 0,0006	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	204	37 (18,1)	215	22 (10,2)	1,94 [1,10; 3,43] 0,0216	0,9792	1,77 [1,08; 2,90] 0,0225	0,9880	0,08 [0,01; 0,15] 0,0200	0,9347
		Alter<55 und BMI≥30	78	15 (19,2)	65	7 (10,8)	1,97 [0,75; 5,18] 0,1678		1,79 [0,78; 4,11] 0,1733		0,08 [-0,03; 0,20] 0,1509	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	204	80 (39,2)	215	46 (21,4)	2,37 [1,54; 3,65] 0,0001	0,3602	1,83 [1,35; 2,49] 0,0001	0,3088	0,18 [0,09; 0,26] 0,0001	0,5019
		Alter<55 und BMI≥30	78	29 (37,2)	65	9 (13,8)	3,68 [1,59; 8,53] 0,0024		2,69 [1,37; 5,26] 0,0039		0,23 [0,10; 0,37] 0,0008	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	210	54 (25,7)	215	34 (15,8)	1,84 [1,14; 2,98] 0,0125	0,8818	1,63 [1,11; 2,39] 0,0132	0,8622	0,10 [0,02; 0,18] 0,0113	0,9495
		Alter<55 und BMI≥30	66	16 (24,2)	65	9 (13,8)	1,99 [0,81; 4,90] 0,1342		1,75 [0,83; 3,67] 0,1387		0,10 [-0,03; 0,24] 0,1260	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	210	117 (55,7)	215	70 (32,6)	2,61 [1,76; 3,87] <0,0001	0,6048	1,71 [1,36; 2,15] <0,0001	0,4607	0,23 [0,14; 0,32] <0,0001	0,6903
		Alter<55 und BMI≥30	66	34 (51,5)	65	16 (24,6)	3,25 [1,55; 6,84] 0,0018		2,09 [1,29; 3,40] 0,0029		0,27 [0,11; 0,43] 0,0010	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	210	49 (23,3)	215	22 (10,2)	2,67 [1,55; 4,60] 0,0004	0,7537	2,28 [1,43; 3,63] 0,0005	0,7651	0,13 [0,06; 0,20] 0,0002	0,7148
		Alter<55 und BMI≥30	66	14 (21,2)	65	7 (10,8)	2,23 [0,84; 5,95] 0,1091		1,97 [0,85; 4,56] 0,1138		0,10 [-0,02; 0,23] 0,0992	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	210	94 (44,8)	215	46 (21,4)	2,98 [1,95; 4,55] <0,0001	0,4493	2,09 [1,55; 2,82] <0,0001	0,3558	0,23 [0,15; 0,32] <0,0001	0,6680
		Alter<55 und BMI≥30	66	27 (40,9)	65	9 (13,8)	4,31 [1,83; 10,16] 0,0009		2,95 [1,51; 5,79] 0,0016		0,27 [0,13; 0,42] 0,0003	

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien, stratifiziert nach Alter und BMI Dosis (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**						
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	204	47 (23,0)	215	35 (16,3)	1,54 [0,95; 2,51] 0,08	0,43	1,42 [0,95; 2,10] 0,08	0,44	0,07 [-0,01; 0,14] 0,08	0,41
		Alter<55 und BMI≥30	78	21 (26,9)	65	9 (13,8)	2,29 [0,97, 5,44] 0,06		1,94 [0,96; 3,95] 0,07		0,13 [0,00; 0,26] 0,05	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	204	105 (51,5)	215	76 (35,3)	1,94 [1,31; 2,87] 0,0009	0,33	1,46 [1,16; 1,82] 0,001	0,30	0,16 [0,07; 0,25] 0,0007	0,34
		Alter<55 und BMI≥30	78	41 (52,6)	65	18 (27,7)	2,89 [1,43; 5,84] 0,003		1,90 [1,22, 2,96] 0,005		0,25 [0,09; 0,40] 0,002	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	204	38 (18,6)	215	22 (10,2)	2,01 [1,14; 3,53] 0,02	0,80	1,82 [1,12; 2,97] 0,02	0,83	0,08 [0,02; 0,15] 0,01	0,71
		Alter<55 und BMI≥30	78	17 (21,8)	65	7 (10,8)	2,31 [0,89; 5,98] 0,08		2,02 [0,89; 4,58] 0,09		0,11 [-0,01; 0,23] 0,07	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	204	81 (39,7)	215	49 (22,8)	2,23 [1,46; 3,41] 0,0002	0,25	1,74 [1,29; 2,35] 0,0003	0,23	0,17 [0,08; 0,26] 0,0002	0,30
		Alter<55 und BMI≥30	78	32 (41,0)	65	10 (15,4)	3,83 [1,70; 8,61] 0,001		2,67 [1,42; 5,00] 0,002		0,26 [0,12; 0,40] 0,0003	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	210	54 (25,7)	215	35 (16,3)	1,78 [1,11; 2,87] 0,02	0,71	1,58 [1,08; 2,31] 0,02	0,70	0,09 [0,02; 0,17] 0,02	0,75
		Alter<55 und BMI≥30	66	17 (25,8)	65	9 (13,8)	2,16 [0,88; 5,28] 0,09		1,86 [0,89; 3,87] 0,10		0,12 [-0,02; 0,25] 0,08	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	210	117 (55,7)	215	76 (35,3)	2,30 [1,56; 3,40] <0,0001	0,56	1,58 [1,27; 1,96] <0,0001	0,45	0,20 [0,11; 0,30] <0,0001	0,60
		Alter<55 und BMI≥30	66	35 (53,0)	65	18 (27,7)	2,95 [1,42; 6,10] 0,004		1,91 [1,22; 3,01] 0,005		0,25 [0,09; 0,42] 0,002	
DIA 3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	210	50 (23,8)	215	22 (10,2)	2,74 [1,59; 4,72] 0,0003	0,95	2,33 [1,46; 3,70] 0,0004	0,95	0,14 [0,07; 0,21] 0,0002	0,99
		Alter<55 und BMI≥30	66	16 (24,2)	65	7 (10,8)	2,65 [1,01; 6,96] 0,05		2,25 [0,99; 5,11] 0,05		0,13 [0,01; 0,26] 0,04	
	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Alter≥55 oder BMI<30	210	95 (45,2)	215	49 (22,8)	2,80 [1,84; 4,25] <0,00001	0,30	1,98 [1,49; 2,65] <0,00001	0,26	0,22 [0,14; 0,31] <0,00001	0,39
		Alter<55 und BMI≥30	66	30 (45,5)	65	10 (15,4)	4,58 [2,00; 10,51] 0,0003		2,95 [1,58; 5,54] 0,007		0,30 [0,15; 0,45] <0,0001	

In der Studie **DIA3009** zeigen sich bei der Gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen sowie symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor „Alter und BMI“.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Glimepirid**					
			OR [95%-KI] p-Wert	**Interaktion p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**
DIA3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Europa	2,59 [1,12; 6,01] 0,0265	0,57	2,18 [1,08; 4,39] 0,0287	0,57	0,14 [0,02; 0,26] 0,0240	0,54
		Nordamerika	2,75 [0,84; 8,98] 0,0938		2,55 [0,84; 7,72] 0,0976		0,07 [-0,01; 0,15] 0,0759	
		Mittel-/ und Südamerika	4,00 [0,33; 48,66] 0,2768		3,00 [0,38; 23,68] 0,2973		0,22 [-0,15; 0,59] 0,2393	
		andere	1,34 [0,63; 2,85] 0,4457		1,28 [0,68; 2,41] 0,4468		0,04 [-0,06; 0,14] 0,4427	
DIA3009 104Wo	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Europa	3,43 [1,74; 6,75] 0,0004	0,42	2,18 [1,40; 3,40] 0,0006	0,48	0,28 [0,13; 0,42] 0,0002	0,34
		Nordamerika	3,38 [1,58; 7,25] 0,0017		2,61 [1,40; 4,88] 0,0026		0,20 [0,08; 0,32] 0,0007	
		Mittel-/ und Südamerika	4,38 [0,56; 33,95] 0,1580		2,50 [0,65; 9,69] 0,1850		0,33 [-0,09; 0,76] 0,1227	
		andere	1,75 [0,94; 3,28] 0,0784		1,50 [0,95; 2,36] 0,0819		0,11 [-0,01; 0,24] 0,0735	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Glimepirid					
			OR [95%-KI] p-Wert	**Interaktion p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**
DIA3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Europa	1,71 [0,70; 4,18] 0,2390	0,22	1,58 [0,74; 3,38] 0,2399	0,23	0,07 [-0,05; 0,18] 0,2418	0,32
		Nordamerika	6,32 [2,08; 19,17] 0,0011		5,10 [1,83; 14,22] 0,0019		0,18 [0,09; 0,28] 0,0001	
		Mittel-/ und Südamerika	6,00 [0,46; 77,75] 0,1704		3,86 [0,50; 29,55] 0,1938		0,32 [-0,10; 0,74] 0,1387	
		andere	1,90 [0,92; 3,92] 0,0821		1,68 [0,93; 3,04] 0,0856		0,10 [-0,01; 0,21] 0,0752	
DIA3009 104Wo	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Europa	2,17 [1,08; 4,33] 0,0287	0,13	1,70 [1,05; 2,74] 0,0298	0,14	0,16 [0,02; 0,31] 0,0270	0,14
		Nordamerika	5,52 [2,61; 11,66] <0,0001		3,54 [1,95; 6,44] <0,0001		0,31 [0,19; 0,43] <0,0001	
		Mittel-/ und Südamerika	2,63 [0,30; 23,00] 0,3835		1,93 [0,43; 8,57] 0,3882		0,21 [-0,25; 0,66] 0,3754	
		andere	1,75 [0,94; 3,28] 0,0784		1,50 [0,95; 2,36] 0,0819		0,11 [-0,01; 0,24] 0,0735	

Repeated-Measures-Modell; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° p-Wert aus Q-Statistik;

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen und dokumentieren Hypoglykämien, stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Glimepirid**					
			OR [95%-KI] p-Wert	**Interaktion p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**
DIA3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	Europa	2,59 [1,12; 6,01] 0,03	0,55	2,18 [1,08; 4,39] 0,03	0,53	0,14 [0,02; 0,26] 0,02	0,64
		Nordamerika	3,33 [1,04; 10,63] 0,04		3,01 [1,02; 8,90] 0,05		0,09 [0,01; 0,17] 0,03	
		Mittel-/ und Südamerika	4,00 [0,33; 48,66] 0,28		3,00 [0,38; 23,68] 0,30		0,22 [-0,15; 0,59] 0,24	
		andere	1,43 [0,68; 3,02] 0,35		1,35 [0,72; 2,51] 0,35		0,05 [-0,05; 0,15] 0,35	
DIA3009 104Wo	HbA_{1c} <7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	Europa	3,43 [1,74; 6,75] 0,0004	0,23	2,18 [1,40; 3,40] 0,0006	0,25	0,28 [0,13; 0,42] 0,0002	0,22
		Nordamerika	3,52 [1,68; 7,36] 0,0008		2,63 [1,45; 4,75] 0,001		0,22 [0,10; 0,34] 0,0003	
		Mittel-/ und Südamerika	4,38 [0,56; 33,95] 0,16		2,50 [0,65; 9,69] 0,18		0,33 [-0,09; 0,76] 0,12	
		andere	1,55 [0,84; 2,85] 0,16		1,36 [0,88; 2,08] 0,16		0,09 [-0,03; 0,22] 0,16	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Glimepirid					
			OR [95%-KI] p-Wert	**Interaktion p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**
DIA3009 104Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	Europa	1.88 [0,78; 4,53] 0,16	0,24	1,70 [0,81; 3,59] 0,16	0,24	0,08 [-0,03; 0,20] 0,16	0,36
		Nordamerika	6,70 [2,21; 20,25] 0,0008		5,33 [1,92; 14,81] 0,001		0,19 [0,10; 0,29] <0,0001	
		Mittel-/ und Südamerika	6,00 [0,46; 77,75] 0,17		3,86 [0,50; 29,55] 0,19		0,32 [-0,10; 0,74] 0,14	
		andere	2,00 [0,97; 4,11] 0,06		1,75 [0,97; 3,15] 0,06		0,11 [-0,00; 0,22] 0,05	
DIA3009 104Wo	HbA_{1c} <7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie	Europa	2,30 [1,15; 4,59] 0,02	0,34	1,76 [1,10; 2,83] 0,02	0,30	0,18 [0,03; 0,33] 0,02	0,47
		Nordamerika	5,43 [2,62; 11,25] <0,00001		3,40 [1,92; 6,01] <0,0001		0,32 [0,20; 0,45] <0,00001	
		Mittel-/ und Südamerika	2,63 [0,30; 23,00] 0,38		1,93 [0,43; 8,57] 0,39		0,21 [-0,25; 0,66] 0,38	
		andere	2,61 [1,44; 4,75] 0,002		1,85 [1,24; 2,74] 0,002		0,22 [0,09; 0,35] 0,001	

In der Studie **DIA3009** zeigen sich im Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg keine statistisch signifikanten Interaktionen durch die Region im Hinblick auf den Endpunkt Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien. Beim Vergleich Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Glimepirid nach 104 Wochen ergibt sich beim Endpunkt Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien (Anzahl der Patienten, die einen Ausgangswert des HbA_{1c} ≥7,0% aufweisen und einen HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämien bis Woche 104 erreichen) eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich des Faktors Region (p=0,13). Dies ist durch eine höhere Rate an Patienten mit HbA_{1c}<7% ohne Hypoglykämien zugunsten der Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 300 mg in den Regionen Europa und Nordamerika (p=0,0287 bzw. p<0,0001) zu erklären.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der symptomatischen Hypoglykämien, stratifiziert nach Region (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg**					
			OR [95%-KI] p-Wert	**Interaktion p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**
DIA3006 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Europa	0,62 [0,31; 1,26] 0,1905	0,46	0,69 [0,40; 1,20] 0,1912	0,45	-0,08 [-0,20; 0,04] 0,1912	0,50
		Nordamerika	0,79 [0,42; 1,46] 0,4446		0,82 [0,50; 1,36] 0,4454		-0,04 [-0,13; 0,06] 0,4427	
		Mittel-/ und Südamerika	1,45 [0,66; 3,22] 0,3585		1,31 [0,74; 2,33] 0,3601		0,07 [-0,08; 0,23] 0,3563	
		andere	0,80 [0,36; 1,74] 0,5676		0,84 [0,45; 1,55] 0,5678		-0,04 [-0,17; 0,09] 0,5674	
DIA3006 52Wo	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Europa	0,56 [0,31; 1,01] 0,0534	0,77	0,73 [0,54; 1,00] 0,0533	0,80	-0,14 [-0,29; 0,00] 0,0505	0,74
		Nordamerika	0,83 [0,50; 1,36] 0,4616		0,89 [0,65; 1,22] 0,4624		-0,04 [-0,16; 0,07] 0,4607	
		Mittel-/ und Südamerika	0,77 [0,38; 1,57] 0,4755		0,89 [0,63; 1,24] 0,4769		-0,06 [-0,24; 0,11] 0,4743	
		andere	0,65 [0,34; 1,26] 0,2027		0,78 [0,52; 1,15] 0,2044		-0,10 [-0,26; 0,05] 0,1998	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg					
			OR [95%-KI] p-Wert	**Interaktion p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**
DIA3006 52Wo	HbA_{1c} <6,5% ohne Hypoglykämie	Europa	0,86 [0,43; 1,71] 0,6597	0,03	0,89 [0,53; 1,49] 0,6597	0,05	-0,03 [-0,16; 0,10] 0,6598	0,02
		Nordamerika	0,80 [0,43; 1,50] 0,4890		0,84 [0,50; 1,39] 0,4900		-0,03 [-0,13; 0,06] 0,4865	
		Mittel-/ und Südamerika	3,25 [1,47; 7,19] 0,0035		2,11 [1,26; 3,52] 0,0045		0,27 [0,10; 0,44] 0,0023	
		andere	1,03 [0,50; 2,12] 0,9284		1,03 [0,59; 1,77] 0,9284		0,01 [-0,12; 0,14] 0,9283	
DIA3006 52Wo	HbA_{1c} <7% ohne Hypoglykämie	Europa	1,08 [0,59; 1,98] 0,7959	0,82	1,04 [0,79; 1,36] 0,7961	0,86	0,02 [-0,13; 0,17] 0,7959	0,81
		Nordamerika	1,12 [0,68; 1,85] 0,6482		1,07 [0,80; 1,44] 0,6479		0,03 [-0,09; 0,15] 0,6482	
		Mittel-/ und Südamerika	1,50 [0,70; 3,20] 0,2947		1,17 [0,87; 1,57] 0,2919		0,10 [-0,08; 0,27] 0,2897	
		andere	1,49 [0,81; 2,76] 0,2031		1,22 [0,89; 1,66] 0,2115		0,10 [-0,05; 0,25] 0,2003	

Repeated-Measures-Modell; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° p-Wert aus Q-Statistik;

In der Studie **DIA3006** ergeben sich im Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sitagliptin 100 mg keine statistisch signifikanten Interaktionseffekte durch den Faktor Region auf den Endpunkt Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien. Beim Vergleich Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Sitagliptin 100 mg ergibt sich beim Endpunkt Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}<6,5% ohne Hypoglykämien bis Woche 52 erreichen) eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich des Faktors Region (p=0,03). Dies ist durch eine höhere Rate an Patienten mit HbA_{1c}<6,5% ohne Hypoglykämien zugunsten der Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 300 mg in der Region Mittel- und Südamerika (p=0,0035) zu erklären.

4.3.1.3.4.2.4 Gewichtsveränderung

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA 3009 52Wo	Gewicht	<65 Jahre	237	87,9 (1,47)	84,34 (1,47)	-3,55 (0,28)	239	87,2 (1,51)	88,49 (1,52)	1,23 (0,32)	-4,78 (0,41) [-5,59;-3,98] <0,0001	0,3016
		≥65 Jahre	45	84,36 (2,56)	79,58 (2,59)	-4,71 (0,52)	44	77,18 (2,6)	78,38 (2,64)	0,98 (0,57)	-5,69 (0,75) [-7,19;-4,20] <0,0001	
DIA 3009 104Wo	Gewicht	<65 Jahre	238	88,04 (1,47)	84,88 (1,47)	-3,15 (0,34)	239	87,34 (1,51)	88,66 (1,53)	1,27 (0,41)	-4,42 (0,52) [-5,44;-3,39] <0,0001	0,147
		≥65 Jahre	45	83,96 (2,53)	79,27 (2,56)	-4,61 (0,67)	43	77,23 (2,58)	78,97 (2,63)	1,47 (0,76)	-6,07 (1,00) [-8,05;-4,09] <0,0001	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA 3009 52Wo	Gewicht	<65 Jahre	233	86,01 (1,54)	82,18 (1,54)	-3,91 (0,29)	239	87,2 (1,51)	88,49 (1,52)	1,23 (0,32)	-5,14 (0,42) [-5,96;-4,32] <0,0001	0,5468
		≥65 Jahre	43	81,21 (2,51)	76,71 (2,55)	-4,7 (0,54)	44	77,18 (2,6)	78,38 (2,64)	0,98 (0,57)	-5,68 (0,77) [-7,20;-4,17] <0,0001	

DIA 3009 104Wo	Gewicht	<65 Jahre	233	86,19 (1,54)	82,73 (1,54)	-3,55 (0,36)	239	87,34 (1,51)	88,66 (1,53)	1,27 (0,41)	-4,82 (0,53) [-5,86;-3,78] <0,0001	0,6239
		≥65 Jahre	43	80,9 (2,5)	77,06 (2,52)	-3,92 (0,69)	43	77,23 (2,58)	78,97 (2,63)	1,47 (0,76)	-5,39 (1,01) [-7,40;-3,38] <0,0001	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3009** zeigen sich hinsichtlich der Gewichtsveränderung bei den **52 Wochen**-Daten keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter. Bei der Untersuchung der **104 Wochen**-Daten ergibt sich unter Behandlung mit Metformion+Canagliflozin 100 mg ein statistisch signifikanter Interaktionstest (0,147). In der Metformin+Canagliflozin 100 mg-Gruppe zeigt sich in der Gruppe der unter 65-Jährigen eine durchschnittliche Gewichtsreduzierung von 3,15 kg bzw. in der Gruppe, der ab 65-Jährigen von 4,61 kg, während in der Behandlungsgruppe Metformin+Glimepirid eine durchschnittliche Gewichtserhöhung von 1,27 kg (unter 65-Jährige) bzw. 1,47 kg (ab 65-Jährige) zu beobachten ist. Dadurch, dass die Effekte in beiden Subgruppen jedoch gleichgerichtet sind und sich lediglich in ihrer Größe zugunsten einer Behandlung mit Metformin+Canagliflozin unterscheiden, ist dieser Effekt nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA3006 52Wo	Gewicht	<65 Jahre	312	89,67 (1,33)	86,51 (1,31)	-3,16 (0,23)	299	88,45 (1,33)	87,59 (1,31)	-0,9 (0,23)	-2,26 (0,32) [-2,89;-1,63] <,0001	0,3314
		≥65 Jahre	53	74,97 (3,12)	71,86 (3,14)	-3,02 (0,51)	56	75,43 (2,98)	74,14 (2,99)	-1,51 (0,48)	-1,51 (0,7) [-2,88;-0,14] 0,0315	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**					
DIA3006 52Wo	Gewicht	<65 Jahre	304	85,61 (1,34)	82,18 (1,32)	-3,58 (0,23)	299	88,45 (1,33)	87,59 (1,31)	-0,9 (0,23)	-2,68 (0,32) [-3,31;-2,05] <,0001	0,1791
		≥65 Jahre	56	76,37 (2,93)	73,27 (2,95)	-3,17 (0,49)	56	75,43 (2,98)	74,14 (2,99)	-1,51 (0,48)	-1,66 (0,68) [-2,99;-0,33] 0,0163	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3006** ergibt sich in Hinblick auf die Gewichtsveränderung nur in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg ein statistisch signifikanter Interaktionstest für den Faktor Alter (p=0,1791). In der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin wurde bei den unter 65-Jährigen eine durchschnittliche Gewichtsreduzierung von 3,58 kg bzw. bei den ab 65-Jährigen von 3,17 kg beobachtet, während in der Vergleichsgruppe (Metformin+Glimepirid) lediglich eine durchschnittliche Gewichtsreduzierung von 0,9 kg (bei den unter 65-Jährigen) bzw. 1,51 kg (bei den ab 65-Jährigen) beobachtet wurde. In dieser Studie sind die Effekte gleichgerichtet zugunsten einer Behandlung mit Metformin+Canagliflozin und daher nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich)

Studie	End-punkt	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg				Metformin + Glimepirid				Gruppenunterschied	
			N	Baseline MW (SE)	Endwert MW (SE)	Verände-rung adj. MW[1] (SE)	N	Baseline MW (SE)	Endwert MW (SE)	Verände-rung adj. MW[1] (SE)	MWD (SE) [95%-KI] p-Wert	Inter-aktion p-Wert°
DIA 3009 52Wo	Gewicht	männlich	148	90,44 (1,57)	87,14 (1,57)	-3,43 (0,32)	150	88,13 (1,56)	89,66 (1,56)	1,22 (0,36)	-4,65 (0,47) [-5,57;-3,73] <0,0001	0,4268
		weiblich	134	81,97 (1,71)	77,7 (1,72)	-4,48 (0,38)	133	81,73 (1,8)	82,67 (1,83)	0,77 (0,44)	-5,26 (0,56) [-6,36;-4,15] <0,0001	
DIA 3009 104Wo	Gewicht	männlich	149	90,69 (1,58)	87,74 (1,58)	-3,08 (0,39)	150	88,56 (1,56)	90,12 (1,58)	1,3 (0,46)	-4,38 (0,59) [-5,55;-3,21] <0,0001	0,4671
		weiblich	134	82,3 (1,71)	78,44 (1,72)	-4,07 (0,46)	132	82,07 (1,8)	83,21 (1,84)	1 (0,57)	-5,07 (0,72) [-6,49;-3,65] <0,0001	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				Metformin + Glimepirid					
DIA 3009 52Wo	Gewicht	männlich	128	90,77 (1,68)	86,85 (1,67)	-4,06 (0,35)	150	88,13 (1,56)	89,66 (1,56)	1,22 (0,36)	-5,28 (0,50) [-6,25;-4,30] <0,0001	0,6943
		weiblich	148	78,7 (1,74)	74,77 (1,75)	-4,21 (0,37)	133	81,73 (1,8)	82,67 (1,83)	0,77 (0,44)	-4,99 (0,56) [-6,08;-3,89] <0,0001	
DIA 3009 104Wo	Gewicht	männlich	128	91,3 (1,67)	87,32 (1,68)	-4,11 (0,44)	150	88,56 (1,56)	90,12 (1,58)	1,3 (0,46)	-5,40 (0,63) [-6,65;-4,16] <0,0001	0,3252
		weiblich	148	79,06 (1,74)	75,88 (1,75)	-3,46 (0,45)	132	82,07 (1,8)	83,21 (1,84)	1 (0,57)	-4,46 (0,71) [-5,86;-3,05] <0,0001	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA3006 52Wo	Gewicht	männlich	171	95,46 (1,81)	92,6 (1,76)	-2,85 (0,3)	165	93,25 (1,81)	92,82 (1,76)	-0,53 (0,31)	-2,33 (0,42) [-3,15;-1,51] <0,0001	0,5565
		weiblich	194	81,49 (1,45)	78,18 (1,45)	-3,38 (0,29)	190	81,49 (1,46)	80,15 (1,45)	-1,41 (0,29)	-1,97 (0,4) [-2,75;-1,19] <0,0001	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**					
DIA3006 52Wo	Gewicht	männlich	163	91,57 (1,83)	88,12 (1,78)	-3,62 (0,31)	165	93,25 (1,81)	92,82 (1,76)	-0,53 (0,31)	-3,09 (0,43) [-3,93;-2,25] <0,0001	0,0808
		weiblich	197	79,13 (1,44)	75,8 (1,44)	-3,46 (0,28)	190	81,49 (1,46)	80,15 (1,45)	-1,41 (0,29)	-2,05 (0,4) [-2,83;-1,27] <0,0001	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

Die Studie **DIA3009** zeigt im Hinblick auf Gewichtsveränderung keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht.

In der Studie **DIA3006** ergibt sich in Hinblick auf die Gewichtsveränderung nur in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg ein statistisch signifikanter Interaktionstest für den Faktor Geschlecht. Aufgrund der Tatsache, dass die Effekte zugunsten einer Behandlung mit Metformin+Canagliflozin gleichgerichtet sind, ist dieses Ergebnis nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach der Metformin Dosis (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA 3009 52Wo	Gewicht	Metformin Dosis ≥2500mg	96	84,78 (2,1)	81,2 (2,1)	-3,74 (0,41)	80	85,2 (2,24)	86,33 (2,25)	0,93 (0,48)	-4,67 (0,60) [-5,86;-3,49] <0,0001	0,5455
		Metformin Dosis <2500mg	185	87,53 (1,83)	83,67 (1,83)	-3,87 (0,32)	203	85,18 (1,82)	86,54 (1,83)	1,28 (0,36)	-5,15 (0,46) [-6,05;-4,25] <0,0001	
DIA 3009 104Wo	Gewicht	Metformin Dosis ≥2500mg	97	84,77 (2,12)	82 (2,16)	-2,92 (0,44)	80	85,09 (2,26)	86,88 (2,32)	1,62 (0,54)	-4,55 (0,67) [-5,88;-3,22] <0,0001	0,8131
		Metformin Dosis <2500mg	185	87,52 (1,82)	83,83 (1,82)	-3,67 (0,4)	202	85,16 (1,81)	86,38 (1,84)	1,09 (0,47)	-4,76 (0,60) [-5,95;-3,57] <0,0001	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA 3009 52Wo	Gewicht	Metformin Dosis ≥2500mg	87	82,52 (2,23)	78,23 (2,23)	-4,38 (0,44)	80	85,2 (2,24)	86,33 (2,25)	0,93 (0,48)	-5,31 (0,62) [-6,54;-4,09] <0,0001	0,8338
		Metformin Dosis <2500mg	189	85,8 (1,83)	82,03 (1,83)	-3,86 (0,32)	203	85,18 (1,82)	86,54 (1,83)	1,28 (0,36)	-5,13 (0,46) [-6,034;-4,22] <0,0001	
DIA 3009 104Wo	Gewicht	Metformin Dosis ≥2500mg	87	82,44 (2,25)	78,72 (2,3)	-3,78 (0,48)	80	85,09 (2,26)	86,88 (2,32)	1,62 (0,54)	-5,41 (0,70) [-6,79;-4,03] <0,0001	0,4138

	Metformin Dosis <2500mg	189	85,76 (1,82)	82,39 (1,83)	-3,53 (0,41)	202	85,16 (1,81)	86,38 (1,84)	1,09 (0,47)	-4,62 (0,61) [-5,81;-3,42] <0,0001

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

Die Studie **DIA3009** zeigt im Hinblick auf Gewichtsveränderung keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Metformin Dosis.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Gewichtsveränderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter und BMI (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunter-schied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert°**
DIA3009 52Wo	Gewicht	Alter<55 und BMI≥30	78	99,16 (2,3)	94,93 (2,31)	-4,47 (0,63)	65	102,67 (2,39)	103,9 (2,43)	0,78 (0,83)	-5,25 (1,02) [-7,25;-3,25] <0,0001	0,7321
		Alter≥55 oder BMI<30	204	82,07 (1,33)	78,49 (1,34)	-3,65 (0,26)	218	80,56 (1,36)	81,87 (1,38)	1,22 (0,28)	-4,87 (0,36) [-5,58;-4,15] <0,0001	
DIA3009 104Wo	Gewicht	Alter<55 und BMI≥30	78	99,47 (2,31)	95,07 (2,33)	-4,6 (0,85)	65	102,83 (2,39)	105,37 (2,51)	2,18 (1,2)	-6,77 (1,46) [-9,63;-3,91] <0,0001	0,0878
		Alter≥55 oder BMI<30	205	81,98 (1,33)	78,95 (1,33)	-3,09 (0,29)	217	80,5 (1,36)	81,81 (1,38)	1,07 (0,33)	-4,16 (0,43) [-4,99;-3,32] <0,0001	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA3009 52Wo	Gewicht	Alter<55 und BMI≥30	66	99,13 (2,43)	94,88 (2,44)	-4,41 (0,69)	65	102,67 (2,39)	103,9 (2,43)	0,78 (0,83)	-5,20 (1,06) [-7,28;-3,12] <0,0001	0,9930
		Alter≥55 oder BMI<30	210	80,14 (1,37)	76,28 (1,38)	-3,96 (0,26)	218	80,56 (1,36)	81,87 (1,38)	1,22 (0,28)	-5,18 (0,37) [-5,90;-4,46] <0,0001	
DIA3009 104Wo	Gewicht	Alter<55 und BMI≥30	66	99,42 (2,44)	95,55 (2,47)	-3,98 (0,94)	65	102,83 (2,39)	105,37 (2,51)	2,18 (1,2)	-6,16 (1,51) [-9,12;-3,20] <0,0001	0,3449
		Alter≥55 oder BMI<30	210	80,1 (1,37)	76,77 (1,38)	-3,59 (0,3)	217	80,5 (1,36)	81,81 (1,38)	1,07 (0,33)	-4,66 (0,43) [-5,51;-3,81] <0,0001	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3009** zeigt der Interaktionstest zum Zeitpunkt 104 Wochen für die Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg ein statistisch signifikantes Ergebnis in Hinblick auf die Gewichtsveränderung (p=0,0878). In dieser Behandlungsgruppe wird bei den unter 55-Jährigen mit einem BMI ab 30 kg/m² eine durchschnittliche Gewichtsreduzierung von 4,6 kg und bei den restlichen Patienten von 3,09 kg beobachtet, während in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Glimepirid eine durchschnittliche Gewichtserhöhung von 2,18 kg (bei den unter 55-Jährigen mit einem BMI ab 30 kg/m²) bzw. von 1,07 kg (bei den restlichen Patienten) registriert wurde. Dennoch ergibt sich in Hinblick auf die Gewichtsveränderung kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor „Alter und BMI“, da sich in beiden Subgruppen gleichgerichtete Effekte zugunsten der Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 100 mg zeigen. Somit ist dieser Effekt als nicht fazitrelevant zu betrachten.

In der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 300 mg zeigt sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter und BMI in Hinblick auf den Endpunkt Gewichtsveränderung.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%), stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Endpunkt	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	<65 Jahre	237	77 (32,5)	237	10 (4,2)	10,92 [5,48; 21,76] <0,0001	0,2722	7,70 [4,09; 14,51] <0,0001	0,3555	0,28 [0,22; 0,35] <0,0001	0,0574
		≥65 Jahre	45	21 (46,7)	43	1 (2,3)	36,75 [4,65; 290,61] 0,0006		20,07 [2,82; 142,75] 0,0027		0,44 [0,29; 0,60] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	<65 Jahre	237	18 (7,6)	237	1 (0,4)	19,40 [2,57; 146,52] 0,0041	0,5330	18,00 [2,42; 133,75] 0,0047	0,4902	0,07 [0,04; 0,11] 0,0001	0,3070
		≥65 Jahre	45	7 (15,6)	43	1 (2,3)	7,74 [0,91; 65,81] 0,0610		6,69 [0,86; 52,12] 0,0697		0,13 [0,02; 0,25] 0,0242	
DIA 3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	<65 Jahre	237	72 (30,4)	237	12 (5,1)	8,18 [4,30; 15,57] <0,0001	0,1969	6,00 [3,35; 10,76] <0,0001	0,2582	0,25 [0,19; 0,32] <0,0001	0,0463
		≥65 Jahre	45	20 (44,4)	43	1 (2,3)	33,60 [4,25; 265,87] 0,0009		19,11 [2,68; 136,27] 0,0032		0,42 [0,27; 0,57] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	<65 Jahre	237	17 (7,2)	237	1 (0,4)	18,24 [2,41; 138,18] 0,0050	0,8933	17,00 [2,28; 126,72] 0,0057	0,8599	0,07 [0,03; 0,10] 0,0001	0,2333
		≥65 Jahre	45	6 (13,3)	43	0 (0,0)	14,32 [0,78; 262,41] 0,0729		12,43 [0,72; 214,06] 0,0827		0,13 [0,03; 0,24] 0,0132	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	<65 Jahre	233	92 (39,5)	237	10 (4,2)	14,81 [7,46; 29,40] <0,0001	0,2164	9,36 [5,00; 17,52] <0,0001	0,3404	0,35 [0,28; 0,42] <0,0001	0,0168
		≥65 Jahre	43	25 (58,1)	43	1 (2,3)	58,33 [7,33; 463,97] 0,0001		25,00 [3,54; 176,35] 0,0012		0,56 [0,40; 0,71] <0,0001	
	Gewichts-reduktion	<65 Jahre	233	20 (8,6)	237	1 (0,4)	22,16 [2,95; 166,53] 0,0026	0,3460	20,34 [2,75; 150,35] 0,0032	0,3264	0,08 [0,04; 0,12] <0,0001	0,8402

	≥10%	≥65 Jahre	43	5 (11,6)	43	1 (2,3)	5,53 [0,62; 49,45] 0,1263		5,00 [0,61; 41,04] 0,1340		0,09 [-0,01; 0,20] 0,0851	
DIA 3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	<65 Jahre	233	81 (34,8)	237	12 (5,1)	9,99 [5,27; 18,95] <0,0001	0,3587	6,87 [3,85; 12,25] <0,0001	0,3820	0,30 [0,23; 0,36] <0,0001	0,3782
		≥65 Jahre	43	17 (39,5)	43	1 (2,3)	27,46 [3,45; 218,77] 0,0018		17,00 [2,37; 122,14] 0,0049		0,37 [0,22; 0,53] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	<65 Jahre	233	20 (8,6)	237	1 (0,4)	22,16 [2,95; 166,53] 0,0026	0,7482	20,34 [2,75; 150,35] 0,0032	0,7283	0,08 [0,04; 0,12] <0,0001	0,5301
		≥65 Jahre	43	5 (11,6)	43	0 (0,0)	12,43 [0,67; 232,14] 0,0916		11,00 [0,63; 192,92] 0,1008		0,12 [0,01; 0,22] 0,0264	

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung

Die Studie **DIA3009** zeigt in Hinblick auf eine Gewichtsveränderung, die mindestens 5% beträgt, in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg einen statistisch signifikanten Interaktionstest nach 104 Wochen (p=0,1969). In dieser Behandlungsgruppe ergab sich bei 30,4% der unter 65-Jährigen und bei 44,4% der ab 65-Jährigen eine Gewichtsreduktion von mindestens 5%, während in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Glimepirid bei 5,1% (bei den unter 65-Jährigen) bzw. bei 2,3% (bei den ab 65-Jährigen) eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% beobachtet wurde. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte in beiden Subgruppen sowie aufgrund der geringen Fallzahlen ist dieser Interaktionstest allerdings nicht fazitrelevant und somit ergeben sich insgesamt keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter in Hinblick auf eine Gewichtsveränderung, die mindestens 5% beträgt.

In Hinblick auf eine Gewichtsveränderung, die mindestens 10% beträgt, ergeben sich ebenfalls keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%), stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**						
DIA3006 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	<65 Jahre	312	98 (31,4)	298	37 (12,4)	3,23 [2,12; 4,91] <0,0001	0,7268	2,53 [1,79; 3,57] <0,0001	0,7193	0,19 [0,13; 0,25] <0,0001	0,7753
		≥65 Jahre	53	17 (32,1)	56	6 (10,7)	3,94 [1,41; 10,96] 0,0088		2,99 [1,28; 7,02] 0,0116		0,21 [0,06; 0,36] 0,0051	
	Gewichts-reduktion ≥10%	<65 Jahre	312	21 (6,7)	298	6 (2,0)	3,51 [1,40; 8,83] 0,0076	0,4929	3,34 [1,37; 8,17] 0,0081	0,4962	0,05 [0,02; 0,08] 0,0039	0,5088
		≥65 Jahre	53	4 (7,5)	56	0 (0,0)	10,27 [0,54; 195,59] 0,1213		9,50 [0,52; 172,35] 0,1277		0,08 [0,00; 0,15] 0,0566	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**							
DIA3006 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	<65 Jahre	304	108 (35,5)	298	37 (12,4)	3,89 [2,56; 5,90] <0,0001	0,4675	2,86 [2,04; 4,01] <0,0001	0,5171	0,23 [0,17; 0,30] <0,0001	0,3914
		≥65 Jahre	56	23 (41,1)	56	6 (10,7)	5,81 [2,14; 15,79] 0,0006		3,83 [1,69; 8,69] 0,0013		0,30 [0,15; 0,46] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	<65 Jahre	304	28 (9,2)	298	6 (2,0)	4,94 [2,01; 12,11] 0,0005	0,7995	4,57 [1,92; 10,89] 0,0006	0,7854	0,07 [0,04; 0,11] <0,0001	0,6306
		≥65 Jahre	56	3 (5,4)	56	0 (0,0)	7,39 [0,37; 146,52] 0,1893		7,00 [0,37; 132,43] 0,1946		0,05 [-0,01; 0,12] 0,1163	

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung

Die Studie **DIA3006** zeigt in Hinblick auf Gewichtsreduktion keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%), stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Endpunkt	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	weiblich	134	62 (46,3)	131	8 (6,1)	13,24 [6,00; 29,22] <0,0001	0,8190	7,58 [3,78; 15,19] <0,0001	0,4948	0,40 [0,31; 0,50] <0,0001	0,0027
		männlich	148	36 (24,3)	149	3 (2,0)	15,64 [4,70; 52,11] <0,0001		12,08 [3,80; 38,37] <0,0001		0,22 [0,15; 0,30] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	weiblich	134	16 (11,9)	131	1 (0,8)	17,63 [2,30; 134,97] 0,0057	0,6797	15,64 [2,10; 116,26] 0,0072	0,7074	0,11 [0,05; 0,17] 0,0001	0,0931
		männlich	148	9 (6,1)	149	1 (0,7)	9,58 [1,20; 76,62] 0,0331		9,06 [1,16; 70,62] 0,0354		0,05 [0,01; 0,09] 0,0091	
DIA 3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	weiblich	134	54 (40,3)	131	9 (6,9)	9,15 [4,28; 19,56] <0,0001	0,6353	5,87 [3,02; 11,39] <0,0001	0,4227	0,33 [0,24; 0,43] <0,0001	0,0840
		männlich	148	38 (25,7)	149	4 (2,7)	12,52 [4,34; 36,13] <0,0001		9,56 [3,50; 26,12] <0,0001		0,23 [0,15; 0,30] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	weiblich	134	17 (12,7)	131	1 (0,8)	18,89 [2,48; 144,14] 0,0046	0,8564	16,62 [2,24; 123,09] 0,0059	0,8934	0,12 [0,06; 0,18] 0,0001	0,0107
		männlich	148	6 (4,1)	149	0 (0,0)	13,64 [0,76; 244,32] 0,0759		13,09 [0,74; 230,24] 0,0788		0,04 [0,01; 0,07] 0,0197	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	weiblich	148	69 (46,6)	131	8 (6,1)	13,43 [6,13; 29,43] <0,0001	0,2833	7,63 [3,82; 15,27] <0,0001	0,1852	0,41 [0,31; 0,50] <0,0001	0,4309
		männlich	128	48 (37,5)	149	3 (2,0)	29,20 [8,81; 96,74] <0,0001		18,62 [5,94; 58,37] <0,0001		0,35 [0,27; 0,44] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	weiblich	148	17 (11,5)	131	1 (0,8)	16,87 [2,21; 128,62] 0,0064	0,7158	15,05 [2,03; 111,52] 0,0080	0,7408	0,11 [0,05; 0,16] 0,0001	0,1372
		männlich	128	8 (6,3)	149	1 (0,7)	9,87 [1,22; 79,99] 0,0320		9,31 [1,18; 73,46] 0,0342		0,06 [0,01; 0,10] 0,0128	
DIA 3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	weiblich	148	55 (37,2)	131	9 (6,9)	8,02 [3,77; 17,05] <0,0001	0,2101	5,41 [2,78; 10,51] <0,0001	0,1659	0,30 [0,21; 0,39] <0,0001	0,9220
		männlich	128	43 (33,6)	149	4 (2,7)	18,34 [6,36; 52,88] <0,0001		12,51 [4,62; 33,91] <0,0001		0,31 [0,22; 0,39] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	weiblich	148	15 (10,1)	131	1 (0,8)	14,66 [1,91; 112,60] 0,0098	0,7398	13,28 [1,78; 99,14] 0,0117	0,7297	0,09 [0,04; 0,14] 0,0003	0,6618
		männlich	128	10 (7,8)	149	0 (0,0)	26,49 [1,54; 456,76] 0,0241		24,43 [1,45; 412,86] 0,0267		0,08 [0,03; 0,13] 0,0014	

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung

In der Studie DIA3009 zeigen sich in Hinblick auf Gewichtsreduktion keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%), stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	Endpunkt	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Sitagliptin 100 mg		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA3006 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	männlich	171	45 (26,3)	165	12 (7,3)	4,55 [2,31; 8,98] <0,0001	0,2799	3,62 [1,99; 6,59] <0,0001	0,1639	0,19 [0,11; 0,27] <0,0001	0,9124
		weiblich	194	70 (36,1)	189	31 (16,4)	2,88 [1,77; 4,67] <0,0001		2,20 [1,52; 3,19] <0,0001		0,20 [0,11; 0,28] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	männlich	171	8 (4,7)	165	1 (0,6)	8,05 [1,00; 65,08] 0,0505	0,4841	7,72 [0,98; 61,04] 0,0527	0,4639	0,04 [0,01; 0,07] 0,0182	0,4519
		weiblich	194	17 (8,8)	189	5 (2,6)	3,53 [1,28; 9,78] 0,0151		3,31 [1,25; 8,80] 0,0163		0,06 [0,02; 0,11] 0,0090	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		Metformin + Sitagliptin 100 mg							
DIA3006 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	männlich	163	50 (30,7)	165	12 (7,3)	5,64 [2,87; 11,08] <0,0001	0,2745	4,22 [2,33; 7,62] <0,0001	0,1386	0,23 [0,15; 0,32] <0,0001	0,8266
		weiblich	197	81 (41,1)	189	31 (16,4)	3,56 [2,21; 5,74] <0,0001		2,51 [1,74; 3,60] <0,0001		0,25 [0,16; 0,33] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	männlich	163	10 (6,1)	165	1 (0,6)	10,72 [1,36; 84,73] 0,0245	0,4413	10,12 [1,31; 78,18] 0,0265	0,4179	0,06 [0,02; 0,09] 0,0051	0,4118
		weiblich	197	21 (10,7)	189	5 (2,6)	4,39 [1,62; 11,90] 0,0036		4,03 [1,55; 10,47] 0,0042		0,08 [0,03; 0,13] 0,0013	

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung

In der Studie **DIA3006** zeigen sich in Hinblick auf Gewichtsreduktion keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%), stratifiziert nach der Metformin Dosis (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**		**Metformin + Glimepirid**		**OR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RR [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**	**RD [95%-KI] p-Wert°**	**Inter-aktion p-Wert°**
			N	**n (%)**	**N**	**n (%)**						
DIA 3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	Metformin Dosis <2500mg	185	67 (36,2)	202	7 (3,5)	15,82 [7,03; 35,61] <0,0001	0,4006	10,45 [4,92; 22,18] <0,0001	0,4262	0,33 [0,25; 0,40] <0,0001	0,3946
		Metformin Dosis ≥2500mg	96	31 (32,3)	78	4 (5,1)	8,82 [2,96; 26,33] 0,0001		6,30 [2,32; 17,07] 0,0003		0,27 [0,17; 0,38] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	Metformin Dosis <2500mg	185	18 (9,7)	202	1 (0,5)	21,66 [2,86; 163,99] 0,0029	0,3864	19,65 [2,65; 145,77] 0,0036	0,3907	0,09 [0,05; 0,14] <0,0001	0,3795
		Metformin Dosis ≥2500mg	96	7 (7,3)	78	1 (1,3)	6,06 [0,73; 50,32] 0,0955		5,69 [0,71; 45,25] 0,1004		0,06 [0,00; 0,12] 0,0412	
DIA 3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	Metformin Dosis <2500mg	185	63 (34,1)	202	9 (4,5)	11,07 [5,31; 23,08] <0,0001	0,6301	7,64 [3,91; 14,93] <0,0001	0,6718	0,30 [0,22; 0,37] <0,0001	0,4872
		Metformin Dosis ≥2500mg	96	29 (30,2)	78	4 (5,1)	8,01 [2,68; 23,97] 0,0002		5,89 [2,16; 16,04] 0,0005		0,25 [0,15; 0,35] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	Metformin Dosis <2500mg	185	17 (9,2)	202	1 (0,5)	20,34 [2,68; 154,43] 0,0036	0,7431	18,56 [2,49; 138,11] 0,0043	0,7520	0,09 [0,04; 0,13] 0,0001	0,4734
		Metformin Dosis ≥2500mg	96	6 (6,3)	78	0 (0,0)	11,28 [0,63; 203,36] 0,1006		10,58 [0,61; 184,84] 0,1062		0,06 [0,01; 0,12] 0,0202	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	Metformin Dosis <2500mg	189	75 (39,7)	202	7 (3,5)	18,33 [8,17; 41,13] <0,0001	0,9314	11,45 [5,42; 24,21] <0,0001	0,7553	0,36 [0,29; 0,44] <0,0001	0,3234
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	42 (48,3)	78	4 (5,1)	17,27 [5,80; 51,38] <0,0001		9,41 [3,54; 25,06] <0,0001		0,43 [0,32; 0,55] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	Metformin Dosis <2500mg	189	16 (8,5)	202	1 (0,5)	18,59 [2,44; 141,61] 0,0048	0,6170	17,10 [2,29; 127,69] 0,0056	0,6048	0,08 [0,04; 0,12] 0,0001	0,7882
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	9 (10,3)	78	1 (1,3)	8,88 [1,10; 71,82] 0,0405		8,07 [1,05; 62,26] 0,0452		0,09 [0,02; 0,16] 0,0097	
DIA 3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	Metformin Dosis <2500mg	189	64 (33,9)	202	9 (4,5)	10,98 [5,27; 22,86] <0,0001	0,9078	7,60 [3,89; 14,84] <0,0001	0,9965	0,29 [0,22; 0,37] <0,0001	0,5098
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	34 (39,1)	78	4 (5,1)	11,87 [3,97; 35,45] <0,0001		7,62 [2,83; 20,51] 0,0001		0,34 [0,23; 0,45] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	Metformin Dosis <2500mg	189	20 (10,6)	202	1 (0,5)	23,79 [3,16; 179,09] 0,0021	0,6481	21,38 [2,90; 157,72] 0,0027	0,6636	0,10 [0,06; 0,15] <0,0001	0,2108
		Metformin Dosis ≥2500mg	87	5 (5,7)	78	0 (0,0)	10,47 [0,57; 192,42] 0,1139		9,87 [0,55; 175,62] 0,1191		0,06 [0,00; 0,11] 0,0353	

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung

In der Studie **DIA3009** zeigen sich hinsichtlich der Gewichtsreduktion keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Metformin Dosis.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Anzahl Patienten mit Gewichtsreduktion ≥5% (bzw. ≥10%), stratifiziert nach Alter und BMI (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Endpunkt	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Inter-aktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	Alter≥55 oder BMI<30	204	77 (37,7)	215	6 (2,8)	21,12 [8,94; 49,88] <0,0001	0,0220	13,53 [6,03; 30,35] <0,0001	0,0266	0,35 [0,28; 0,42] <0,0001	0,0246
		Alter<55 und BMI≥30	78	21 (26,9)	65	5 (7,7)	4,42 [1,56; 12,51] 0,0051		3,50 [1,40; 8,77] 0,0075		0,19 [0,07; 0,31] 0,0014	
	Gewichts-reduktion ≥10%	Alter≥55 oder BMI<30	204	19 (9,3)	215	2 (0,9)	10,94 [2,51; 47,58] 0,0014	0,9657	10,01 [2,36; 42,44] 0,0018	0,9608	0,08 [0,04; 0,13] 0,0001	0,8589
		Alter<55 und BMI≥30	78	6 (7,7)	65	0 (0,0)	11,74 [0,65; 212,55] 0,0955		10,85 [0,62; 188,97] 0,1020		0,08 [0,01; 0,14] 0,0187	
DIA 3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	Alter≥55 oder BMI<30	204	71 (34,8)	215	7 (3,3)	15,86 [7,08; 35,53] <0,0001	0,0214	10,69 [5,04; 22,69] <0,0001	0,0216	0,32 [0,25; 0,39] <0,0001	0,0517
		Alter<55 und BMI≥30	78	21 (26,9)	65	6 (9,2)	3,62 [1,36; 9,63] 0,0099		2,92 [1,25; 6,79] 0,0131		0,18 [0,06; 0,30] 0,0042	
	Gewichts-reduktion ≥10%	Alter≥55 oder BMI<30	204	17 (8,3)	215	0 (0,0)	40,23 [2,40; 673,48] 0,0102	0,2330	36,88 [2,23; 609,32] 0,0117	0,2295	0,08 [0,04; 0,12] <0,0001	0,5780
		Alter<55 und BMI≥30	78	6 (7,7)	65	1 (1,5)	5,33 [0,63; 45,49] 0,1259		5,00 [0,62; 40,48] 0,1315		0,06 [0,00; 0,13] 0,0688	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	Alter≥55 oder BMI<30	210	93 (44,3)	215	6 (2,8)	27,69 [11,76; 65,17] <0,0001	0,0402	15,87 [7,11; 35,44] <0,0001	0,0429	0,41 [0,34; 0,49] <0,0001	0,0948
		Alter<55 und BMI≥30	66	24 (36,4)	65	5 (7,7)	6,86 [2,42; 19,42] 0,0003		4,73 [1,92; 11,63] 0,0007		0,29 [0,15; 0,42] <0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	Alter≥55 oder BMI<30	210	20 (9,5)	215	2 (0,9)	11,21 [2,59; 48,59] 0,0012	0,9789	10,24 [2,42; 43,26] 0,0016	0,9725	0,09 [0,04; 0,13] 0,0001	0,8040
		Alter<55 und BMI≥30	66	5 (7,6)	65	0 (0,0)	11,72 [0,63; 216,33] 0,0981		10,83 [0,61; 192,03] 0,1043		0,08 [0,01; 0,14] 0,0313	
DIA 3009 104Wo	Gewichts-reduktion ≥5%	Alter≥55 oder BMI<30	210	74 (35,2)	215	7 (3,3)	16,17 [7,23; 36,15] <0,0001	0,0991	10,82 [5,11; 22,94] <0,0001	0,0700	0,32 [0,25; 0,39] <0,0001	0,5310
		Alter<55 und BMI≥30	66	24 (36,4)	65	6 (9,2)	5,62 [2,11; 14,94] 0,0005		3,94 [1,72; 9,00] 0,0011		0,27 [0,14; 0,41] 0,0001	
	Gewichts-reduktion ≥10%	Alter≥55 oder BMI<30	210	18 (8,6)	215	0 (0,0)	41,42 [2,48; 691,95] 0,0095	0,3162	37,88 [2,30; 624,52] 0,0110	0,3053	0,09 [0,05; 0,12] <0,0001	0,9123
		Alter<55 und BMI≥30	66	7 (10,6)	65	1 (1,5)	7,59 [0,91; 63,57] 0,0615		6,89 [0,87; 54,48] 0,0672		0,09 [0,01; 0,17] 0,0265	

KI: Konfidenzintervall, ° eigene Berechnung

In der Studie **DIA3009** zeigen sich für den Endpunkt „Gewichtsreduktion ≥5%“ signifikante Interaktionstests. Diese sind jedoch für die beiden Subgruppen jeweils gleichgerichtet. Die Ergebnisse sind daher und auch aufgrund von teilweise sehr kleinen Fallzahlen nicht fazitrelevant. Insgesamt zeigt sich daher keine Effektmodifikation durch den Faktor „Alter und BMI“.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg), stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Glimepirid**	**Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Glimepirid**
			MWD (SE) [95%-KI] **p-Wert**	**MWD (SE) [95%-KI]** **p-Wert**
DIA3009 104Wo	Gewichtsveränderung (in kg)	Europa	-5,33 (0,55) [-6,42; -4,24] <0,0001	-5,67 (0,6) [-6,84; -4,49] <0,0001
		Nordamerika	-4,11 (1,11) [-6,28; -1,94] 0,0002	-3,57 (1,1) [-5,73; -1,42] 0,0011
		Mittel-/ und Südamerika	-6,7 (1,9) [-10,48; -2,91] 0,0007	-6 (1,92) [-9,83; -2,17] 0,0026
		andere	-3,54 (0,44) [-4,41; -2,67] <0,0001	-4,56 (0,45) [-5,45; -3,67] <0,0001
		p-Wert Interaktion°	0,0453	0,2627

Repeated-Measures-Modell; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° p-Wert aus Q-Statistik

In der Studie **DIA3009** (Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Glimepirid nach 104 Wochen) zeigte sich eine signifikante Interaktion im Endpunkt Gewichtsveränderung bezüglich des Faktors Region (p=0,0453). Dies ist durch eine höhere Gewichtsreduktion durch Metformin + Canagliflozin 100 mg in den Regionen Europa (-5,33 kg; p<0,0001) sowie Mittel-/ und Südamerika (-6,7 kg; p=0,0007) zu erklären. Die Gewichtsreduktion war jedoch auch in den anderen Regionen statistisch signifikant. Im Vergleich Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Glimepirid zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt durch Region (p=0,2627).

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Gewichtsveränderung (in kg), stratifiziert nach Region (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg**	**Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg**
			MWD (SE) [95%-KI] p-Wert	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3006 52Wo	Gewichtsveränderung (in kg)	Europa	-1,58 (0,46) [-2,48; -0,69] 0,0006	-1,78 (0,46) [-2,69; -0,87] 0,0001
		Nordamerika	-2,48 (0,45) [-3,37; -1,59] <0,0001	-2,61 (0,46) [-3,51; -1,7] <0,0001
		Mittel-/ und Südamerika	-2,16 (0,42) [-3; -1,33] <0,0001	-3,18 (0,43) [-4,03; -2,33] <0,0001
		andere	-2,06 (0,45) [-2,95; -1,18] <0,0001	-2,66 (0,43) [-3,5; -1,81] <0,0001
		p-Wert Interaktion°	0,5684	0,1757

Repeated-Measures-Modell; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° p-Wert aus Q-Statistik

In der Studie **DIA3006** (Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg nach 52 Wochen) zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt im Endpunkt Gewichtsveränderung durch Region (p=0,5684). Im Vergleich Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg zeigte sich ein Hinweis auf Interaktion bezüglich des Faktors Region (p=0,1757). Dies ist durch eine höhere Gewichtsreduktion durch Metformin + Canagliflozin 300 mg in der Region Mittel-/ und Südamerika (-3,18 kg; p<0,0001) als in den anderen Regionen zu erklären.

4.3.1.3.4.2.5 Blutdruck

Tabelle 4-129: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA 3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	<65 Jahre	237	131,05 (0,97)	127,35 (1,01)	-2,63 (0,84)	239	129,99 (0,99)	129,15 (1,13)	-0,41 (0,97)	-2,22 (1,14) [-4,45;0,014] 0,0516	0,6165
		≥65 Jahre	45	137,43 (2,48)	127,82 (2,17)	-10,22 (1,79)	45	135,9 (2,51)	127,57 (2,35)	-9,48 (1,97)	-0,74 (2,56) [-5,76;4,28] 0,7730	
DIA 3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	<65 Jahre	238	131,07 (0,97)	127,78 (1,05)	-2,18 (0,91)	239	130,04 (0,98)	130,81 (1,22)	1,21 (1,1)	-3,40 (1,30) [-5,95;-0,85] 0,0091	0,8449
		≥65 Jahre	45	137,32 (2,44)	131,42 (2,2)	-6,45 (1,88)	44	135,93 (2,47)	133,25 (2,47)	-3,69 (2,19)	-2,76 (2,79) [-8,23;2,71] 0,3252	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA 3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	<65 Jahre	233	130,22 (1,01)	125,04 (1,06)	-4,45 (0,88)	239	129,99 (0,99)	129,15 (1,13)	-0,41 (0,97)	-4,04 (1,15) [-6,29;-1,79] 0,0005	0,2996
		≥65 Jahre	43	136,24 (2,49)	126,11 (2,16)	-10,43 (1,81)	45	135,9 (2,51)	127,57 (2,35)	-9,48 (1,97)	-0,94 (2,61) [-6,06;4,18] 0,7183	
DIA 3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	<65 Jahre	233	130,27 (1)	127,13 (1,11)	-2,45 (0,97)	239	130,04 (0,98)	130,81 (1,22)	1,21 (1,1)	-3,66 (1,33) [-6,27;-1,05] 0,0059	0,9951

		≥65 Jahre	43	136,28 (2,45)	129,16 (2,16)	-7,37 (1,87)	44	135,93 (2,47)	133,25 (2,47)	-3,69 (2,19)	-3,67 (2,82) [-9,20;1,86] 0,1958	
Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA 3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	<65 Jahre	237	79,77 (0,64)	77,98 (0,65)	-1,58 (0,54)	239	79,94 (0,65)	78,85 (0,72)	-0,93 (0,62)	-0,66 (0,72) [-2,07;0,75] 0,3607	0,7702
		≥65 Jahre	45	78,28 (1,4)	75 (1,53)	-2,74 (1,27)	45	78,79 (1,42)	75,96 (1,68)	-2,7 (1,44)	-0,03 (1,86) [-3,71;3,65] 0,9862	
DIA 3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	<65 Jahre	238	79,7 (0,63)	77,92 (0,68)	-1,6 (0,58)	239	79,88 (0,65)	79,39 (0,79)	-0,36 (0,7)	-1,25 (0,82) [-2,87;0,37] 0,1303	0,9658
		≥65 Jahre	45	77,94 (1,36)	75,37 (1,5)	-2,08 (1,38)	44	78,58 (1,38)	77,59 (1,72)	-0,94 (1,65)	-1,14 (2,10) [-5,31;3,03] 0,5874	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA 3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	<65 Jahre	233	80,28 (0,66)	77,22 (0,68)	-2,61 (0,57)	239	79,94 (0,65)	78,85 (0,72)	-0,93 (0,62)	-1,68 (0,73) [-3,11;-0,26] 0,0208	0,9064
		≥65 Jahre	43	76,65 (1,4)	72,4 (1,56)	-4,63 (1,32)	45	78,79 (1,42)	75,96 (1,68)	-2,7 (1,44)	-1,93 (1,92) [-5,74;1,88] 0,3182	

DIA 3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	<65 Jahre	233	80,21 (0,66)	78,01 (0,72)	-1,76 (0,62)	239	79,88 (0,65)	79,39 (0,79)	-0,36 (0,7)	-1,41 (0,84) [-3,06;0,24] 0,0949	0,9391
		≥65 Jahre	43	76,55 (1,37)	74,71 (1,49)	-2,16 (1,4)	44	78,58 (1,38)	77,59 (1,72)	-0,94 (1,65)	-1,22 (2,17) [-5,54;3,093] 0,5742	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3009** zeigt sich in Hinblick auf die Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdruckes kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter.

Tabelle 4-130: Ergebnisse systolischen und diastolischen für Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA 3006 52Wo	Blutdruck (syst.)	<65 Jahre	312	128,69 (0,89)	125,16 (0,92)	-2,88 (0,77)	299	128,08 (0,89)	127,08 (0,92)	-0,69 (0,78)	-2,19 (0,91) [-3,97;-0,41] 0,0164	0,159 1
		≥65 Jahre	53	134,2 (2,08)	129,59 (2,34)	-4,3 (2,15)	56	136,4 (1,99)	137,14 (2,21)	2,33 (2,03)	-6,63 (2,54) [-11,61;-1,65] 0,0098	
	Blutdruck (diast.)	<65 Jahre	312	78,1 (0,56)	76,6 (0,56)	-1,65 (0,5)	299	77,44 (0,55)	77,56 (0,56)	-0,39 (0,5)	-1,26 (0,57) [-2,38;-0,14] 0,0275	0,297 1
		≥65 Jahre	53	74,34 (1,4)	71,55 (1,4)	-4,01 (1,2)	56	76,39 (1,35)	75,56 (1,32)	-0,88 (1,13)	-3,13 (1,42) [-5,91;-0,35] 0,0284	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**					
DIA 3006 52Wo	Blutdruck (syst.)	<65 Jahre	304	128,84 (0,9)	124,12 (0,92)	-3,94 (0,77)	299	128,08 (0,89)	127,08 (0,92)	-0,69 (0,78)	-3,25 (0,91) [-5,03;-1,47] 0,0004	0,180 4
		≥65 Jahre	56	137,85 (1,97)	130,59 (2,26)	-5,09 (2,09)	56	136,4 (1,99)	137,14 (2,21)	2,33 (2,03)	-7,42 (2,57) [-12,46;-2,38] 0,0044	
	Blutdruck (diast.)	<65 Jahre	304	78,04 (0,56)	76,49 (0,56)	-1,67 (0,5)	299	77,44 (0,55)	77,56 (0,56)	-0,39 (0,5)	-1,28 (0,57) [-2,4;-0,16] 0,0254	0,263 1
		≥65 Jahre	56	76,47 (1,34)	72,48 (1,34)	-4,13 (1,15)	56	76,39 (1,35)	75,56 (1,32)	-0,88 (1,13)	-3,25 (1,42) [-6,03;-0,47] 0,0235	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3006** zeigt sich bei Betrachtung der Veränderung des **systolischen Blutdrucks** in beiden Dosierungsgruppen mit Metformin+Canagliflozin ein statistisch signifikanter Interaktionstest bezüglich des Faktors Alter. Aufgrund der Tatsache, dass die Effekte gleichgerichtet sind, wird dieses Ergebnis als nicht fazitrelevant erachtet. Die Betrachtung der Veränderung des **diastolischen Blutdrucks** zeigt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA 3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	männlich	148	133,16 (1,2)	128,42 (1,2)	-4,06 (1,02)	150	130,79 (1,19)	130,71 (1,33)	-0,63 (1,17)	-3,43 (1,47) [-6,31;-0,55] 0,0203	0,1919
		weiblich	134	130,72 (1,23)	126,22 (1,23)	-3,98 (1,06)	134	131,54 (1,27)	127,15 (1,44)	-3,51 (1,27)	-0,47 (1,50) [-3,41;2,47] 0,7553	
DIA 3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	männlich	149	133,29 (1,2)	129,89 (1,25)	-2,66 (1,1)	150	130,9 (1,19)	133,38 (1,43)	1,89 (1,3)	-4,56 (1,63) [-7,75;-1,37] 0,0055	0,3095
		weiblich	134	131 (1,22)	127,01 (1,29)	-3,36 (1,15)	133	131,87 (1,26)	129,57 (1,57)	-1,36 (1,44)	-2,00 (1,71) [-5,35;1,35] 0,2421	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA 3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	männlich	128	131,59 (1,28)	126,51 (1,33)	-5,16 (1,14)	150	130,79 (1,19)	130,71 (1,33)	-0,63 (1,17)	-4,53 (1,56) [-7,59;-1,47] 0,0039	0,3564
		weiblich	148	130,91 (1,22)	124,38 (1,23)	-5,9 (1,05)	134	131,54 (1,27)	127,15 (1,44)	-3,51 (1,27)	-2,39 (1,47) [-5,27;0,49] 0,1066	
DIA 3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	männlich	128	131,73 (1,28)	127,55 (1,4)	-4,32 (1,24)	150	130,9 (1,19)	133,38 (1,43)	1,89 (1,3)	-6,21 (1,73) [-9,60;-2,82] 0,0004	0,0516

		weiblich	148	131,2 (1,21)	127,91 (1,3)	-2,56 (1,15)	133	131,87 (1,26)	129,57 (1,57)	-1,36 (1,44)	-1,20 (1,69) [-4,51;2,11] 0,4784	
Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA 3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	männlich	148	80,27 (0,71)	77,99 (0,75)	-2,24 (0,65)	150	79,48 (0,71)	78,68 (0,83)	-1,27 (0,74)	-0,98 (0,93) [-2,81;0,85] 0,2948	0,6128
		weiblich	134	78,12 (0,84)	76,39 (0,84)	-1,76 (0,71)	134	79,34 (0,87)	77,3 (0,98)	-1,54 (0,85)	-0,22 (0,99) [-2,16;1,73] 0,8264	
DIA 3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	männlich	149	80,22 (0,71)	77,78 (0,81)	-2,41 (0,7)	150	79,43 (0,71)	79,77 (0,92)	-0,15 (0,82)	-2,27 (1,03) [-4,29;-0,24] 0,0287	0,1941
		weiblich	134	78,17 (0,83)	76,95 (0,88)	-1,2 (0,77)	133	79,38 (0,86)	77,67 (1,07)	-1,08 (0,98)	-0,12 (1,16) [-2,40;2,15] 0,9157	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA 3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	männlich	128	80,04 (0,76)	76,91 (0,83)	-3,23 (0,72)	150	79,48 (0,71)	78,68 (0,83)	-1,27 (0,74)	-1,96 (0,99) [-3,90;-0,02] 0,0479	0,6764
		weiblich	148	78,92 (0,84)	75,62 (0,85)	-2,87 (0,7)	134	79,34 (0,87)	77,3 (0,98)	-1,54 (0,85)	-1,33 (0,97) [-3,24;0,58] 0,1708	

DIA 3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	männlich	128	79,95 (0,76)	77,24 (0,9)	-2,82 (0,79)	150	79,43 (0,71)	79,77 (0,92)	-0,15 (0,82)	-2,67 (1,10) [-4,82;-0,52] 0,0153	0,1461
		weiblich	148	78,94 (0,83)	77,16 (0,89)	-1,29 (0,78)	133	79,38 (0,86)	77,67 (1,07)	-1,08 (0,98)	-0,22 (1,15) [-2,48;2,04] 0,8499	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3009** zeigen sich in Hinblick auf den **systolischen Blutdruck** nach **52 Wochen** in der **Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg** sowie nach **104 Wochen** in der **Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 300 mg** statistisch signifikante Interaktionstests auf dem Niveau von 0,2 bezüglich des Faktors Geschlecht**.** Bei Betrachtung der Subgruppen zeigen sich jeweils nur bei den Männern statistisch signifikante Veränderungen zugunsten der Patienten, die mit Metformin+Canagliflozin behandelt wurden.

In Hinblick auf den **diastolischen Blutdruck** ergeben sich in beiden Dosierungsarmen mit Metformin+Canagliflozin zwar nach **52 Wochen** keine statistisch signifikanten Interaktionstests, jedoch nach **104 Wochen**. Bei Betrachtung der Subgruppen ist zu erkennen, dass sich auch beim diastolischen Blutdruck jeweils nur bei den Männern statistisch signifikante Veränderungen zugunsten der mit Metformin+Canagliflozin behandelten Patienten zeigen.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**EndwertMW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA3006 52Wo	Blutdruck (syst.)	männlich	171	131,74 (1,19)	128,59 (1,22)	-2,05 (1,03)	165	131,87 (1,23)	131,45 (1,25)	0,87 (1,05)	-2,92 (1,21) [-5,29;-0,55] 0,0156	1,0000
		weiblich	194	127,32 (1,19)	123,13 (1,23)	-4,31 (1,05)	190	127,14 (1,15)	126,1 (1,21)	-1,39 (1,05)	-2,92 (1,23) [-5,33;-0,51] 0,0183	
	Blutdruck (diast.)	männlich	171	79,2 (0,76)	77,92 (0,77)	-1,04 (0,66)	165	78,23 (0,79)	78,87 (0,79)	0,46 (0,67)	-1,51 (0,77) [-3,02;0] 0,0503	0,9636
		weiblich	194	75,17 (0,72)	73,14 (0,72)	-3,11 (0,65)	190	75,67 (0,69)	74,98 (0,71)	-1,55 (0,65)	-1,57 (0,75) [-3,04;-0,1] 0,0367	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Sitagliptin 100 mg**					
DIA3006 52Wo	Blutdruck (syst.)	männlich	163	132,6 (1,24)	129,23 (1,26)	-1,65 (1,06)	165	131,87 (1,23)	131,45 (1,25)	0,87 (1,05)	-2,52 (1,22) [-4,91;-0,13] 0,0394	0,2392
		weiblich	197	127,88 (1,16)	121,39 (1,2)	-6,37 (1,02)	190	127,14 (1,15)	126,1 (1,21)	-1,39 (1,05)	-4,98 (1,22) [-7,37;-2,59] <0,0001	
	Blutdruck (diast.)	männlich	163	79,28 (0,8)	78,05 (0,8)	-0,93 (0,68)	165	78,23 (0,79)	78,87 (0,79)	0,46 (0,67)	-1,39 (0,78) [-2,92;0,14] 0,0733	0,7504

	weiblich	197	75,56 (0,7)	73,08 (0,7)	-3,36 (0,64)	190	75,67 (0,69)	74,98 (0,71)	-1,55 (0,65)	-1,81 (0,74) [-3,26;-0,36] 0,0147

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3006** zeigt sich in Bezug auf den systolischen und diastolischen Blutdruck kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach der Metformin Dosis (DIA3009)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA 3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	Metformin Dosis ≥2500mg	96	132,37 (1,52)	128,8 (1,43)	-4,63 (1,23)	80	135,11 (1,65)	133,84 (1,66)	-0,74 (1,48)	-3,89 (1,71) [-7,24;-0,54] 0,0238	0,3083
		Metformin Dosis <2500mg	185	132,5 (1,21)	127,19 (1,25)	-3,28 (1,02)	204	129,76 (1,2)	127,4 (1,35)	-1,89 (1,13)	-1,39 (1,32) [-3,98;1,20] 0,2911	
DIA 3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	Metformin Dosis ≥2500mg	97	132,54 (1,53)	129,4 (1,57)	-4,21 (1,41)	80	135,23 (1,65)	134,7 (1,87)	0,23 (1,73)	-4,44 (2,05) [-8,46;-0,42] 0,0311	0,5793
		Metformin Dosis <2500mg	185	132,72 (1,2)	128,79 (1,26)	-1,79 (1,06)	203	130,02 (1,19)	130,58 (1,42)	1,12 (1,23)	-2,91 (1,44) [-5,73;-0,088] 0,0441	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA 3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	Metformin Dosis ≥2500mg	87	133,6 (1,62)	127,24 (1,53)	-6,64 (1,33)	80	135,11 (1,65)	133,84 (1,66)	-0,74 (1,48)	-5,90 (1,77) [-9,37;-2,43] 0,0010	0,2527
		Metformin Dosis <2500mg	189	130,12 (1,21)	124,42 (1,26)	-4,92 (1,03)	204	129,76 (1,2)	127,4 (1,35)	-1,89 (1,13)	-3,03 (1,32) [-5,62;-0,44] 0,0226	
DIA 3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	Metformin Dosis ≥2500mg	87	133,69 (1,62)	129,2 (1,7)	-4,73 (1,54)	80	135,23 (1,65)	134,7 (1,87)	0,23 (1,73)	-4,97 (2,13) [-9,14;-0,80] 0,0206	0,5925

		Metformin Dosis <2500mg	189	130,32 (1,2)	127,07 (1,29)	-2,32 (1,09)	203	130,02 (1,19)	130,58 (1,42)	1,12 (1,23)	-3,45 (1,46) [-6,31;-0,59] 0,0189	
Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW[1] (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA 3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	Metformin Dosis ≥2500mg	96	77,8 (1,01)	76,67 (1,02)	-1,97 (0,87)	80	80,61 (1,09)	79,96 (1,18)	0,1 (1,04)	-2,06 (1,22) [-4,47;0,35] 0,0927	0,2166
		Metformin Dosis <2500mg	185	79,92 (0,77)	77,41 (0,8)	-2,06 (0,64)	204	78,71 (0,76)	76,94 (0,86)	-2,04 (0,71)	-0,02 (0,81) [-1,62;1,58] 0,9790	
DIA 3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	Metformin Dosis ≥2500mg	97	77,81 (1,01)	76,38 (1,09)	-2,39 (0,97)	80	80,64 (1,09)	79,34 (1,3)	-0,5 (1,19)	-1,90 (1,42) [-4,70;0,90] 0,1832	0,5426
		Metformin Dosis <2500mg	185	79,92 (0,77)	78,06 (0,82)	-1,38 (0,68)	203	78,73 (0,76)	78,38 (0,92)	-0,62 (0,79)	-0,75 (0,92) [-2,55;1,04] 0,4102	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA 3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	Metformin Dosis ≥2500mg	87	79,3 (1,08)	75,86 (1,09)	-3,49 (0,93)	80	80,61 (1,09)	79,96 (1,18)	0,1 (1,04)	-3,58 (1,26) [-6,07;-1,09] 0,0050	0,1166
		Metformin Dosis <2500mg	189	79,35 (0,77)	76,21 (0,81)	-2,97 (0,65)	204	78,71 (0,76)	76,94 (0,86)	-2,04 (0,71)	-0,93 (0,82) [-2,54;0,68] 0,2566	

DIA 3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	Metformin Dosis ≥2500mg	87	79,27 (1,07)	77,95 (1,18)	-1,44 (1,06)	80	80,64 (1,09)	79,34 (1,3)	-0,5 (1,19)	-0,94 (1,48) [-3,85;1,97] 0,5250	0,6679
		Metformin Dosis <2500mg	189	79,37 (0,77)	76,78 (0,84)	-2,38 (0,7)	203	78,73 (0,76)	78,38 (0,92)	-0,62 (0,79)	-1,76 (0,93) [-3,59;0,073] 0,0589	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3009** zeigt sich im Hinblick auf den systolischen und diastolischen Blutdruck kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Metformin Dosis. Lediglich bei Betrachtung des diastolischen Blutdruckes ergibt sich in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Interaktionstest, der aber in der Gesamtschau der Ergebnisse als nicht relevant erachtet wird.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, stratifiziert nach Alter und BMI (Alter<55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**End-punkt**	**Stratum**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg**				**Metformin + Glimepirid**				**Gruppenunterschied**	
			N	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW (SE)**	**N**	**Baseline MW (SE)**	**Endwert MW (SE)**	**Verände-rung adj. MW (SE)**	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**	**Inter-aktion p-Wert°**
DIA3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	Alter<55 und BMI≥30	78	132,4 (1,67)	127,62 (1,75)	-3,76 (1,48)	65	130,35 (1,76)	128,4 (2,12)	-2,24 (1,88)	-1,51 (2,23) [-5,88;2,86] 0,4982	0,8553
		Alter≥55 oder BMI<30	204	132,18 (1,06)	127,61 (1,05)	-3,79 (0,88)	219	131,33 (1,07)	129,34 (1,16)	-1,77 (1,01)	-2,03 (1,20) [-4,38;0,32] 0,0928	
DIA3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	Alter<55 und BMI≥30	78	132,35 (1,67)	129,45 (1,82)	-1,73 (1,64)	65	130,22 (1,75)	128,84 (2,44)	-1,7 (2,28)	-0,04 (2,68) [-5,29;5,21] 0,9893	0,2119
		Alter≥55 oder BMI<30	205	132,35 (1,05)	128,39 (1,08)	-3,11 (0,94)	218	131,49 (1,06)	132,06 (1,22)	0,86 (1,09)	-3,97 (1,31) [-6,54;-1,40] 0,0027	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				**Metformin + Glimepirid**					
DIA3009 52Wo	Blutdruck (syst.)	Alter<55 und BMI≥30	66	129,78 (1,78)	124,93 (1,86)	-5,24 (1,57)	65	130,35 (1,76)	128,4 (2,12)	-2,24 (1,88)	-2,99 (2,31) [-7,52;1,54] 0,1962	0,7161
		Alter≥55 oder BMI<30	210	131,65 (1,08)	125,37 (1,09)	-5,79 (0,92)	219	131,33 (1,07)	129,34 (1,16)	-1,77 (1,01)	-4,03 (1,22) [-6,42;-1,64] 0,0010	
DIA3009 104Wo	Blutdruck (syst.)	Alter<55 und BMI≥30	66	129,75 (1,77)	126,63 (2)	-3,77 (1,82)	65	130,22 (1,75)	128,84 (2,44)	-1,7 (2,28)	-2,07 (2,79) [-7,54;3,40] 0,4585	0,4927
		Alter≥55 oder BMI<30	210	131,82 (1,07)	127,82 (1,13)	-3,45 (0,98)	218	131,49 (1,06)	132,06 (1,22)	0,86 (1,09)	-4,31 (1,33) [-6,92;-1,70] 0,0013	

Studie	End-punkt	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg				Metformin + Glimepirid				Gruppenunterschied	
			N	Baseline MW (SE)	Endwert MW (SE)	Verände-rung adj. MW (SE)	N	Baseline MW (SE)	Endwert MW (SE)	Verände-rung adj. MW (SE)	MWD (SE) [95%-KI] p-Wert	Inter-aktion p-Wert°
DIA3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	Alter<55 und BMI≥30	78	82,45 (1,13)	79,96 (1,25)	-2,58 (1,01)	65	83,14 (1,18)	82,06 (1,49)	-1,3 (1,27)	-1,28 (1,50) [-4,23;1,67] 0,3936	0,6376
		Alter≥55 oder BMI<30	204	78,33 (0,65)	76,45 (0,66)	-1,72 (0,55)	219	78,43 (0,66)	76,99 (0,73)	-1,3 (0,63)	-0,42 (0,76) [-1,90;1,06] 0,5773	
DIA3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	Alter<55 und BMI≥30	78	82,12 (1,13)	82,23 (1,23)	0,05 (1,1)	65	82,76 (1,18)	80,76 (1,6)	-2,2 (1,5)	2,26 (1,77) [-1,23;5,74] 0,2028	0,0474
		Alter≥55 oder BMI<30	205	78,35 (0,65)	75,94 (0,69)	-2,24 (0,59)	218	78,44 (0,65)	77,96 (0,78)	-0,38 (0,7)	-1,86 (0,85) [-3,53;-0,20] 0,0284	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg				Metformin + Glimepirid					
DIA3009 52Wo	Blutdruck (diast.)	Alter<55 und BMI≥30	66	82,4 (1,19)	79,35 (1,33)	-3,15 (1,07)	65	83,14 (1,18)	82,06 (1,49)	-1,3 (1,27)	-1,86 (1,53) [-4,88;1,17] 0,2277	0,9445
		Alter≥55 oder BMI<30	210	78,59 (0,66)	75,28 (0,68)	-3,02 (0,58)	219	78,43 (0,66)	76,99 (0,73)	-1,3 (0,63)	-1,72 (0,76) [-3,22;-0,22] 0,0246	
DIA3009 104Wo	Blutdruck (diast.)	Alter<55 und BMI≥30	66	82,11 (1,2)	80,58 (1,35)	-1,72 (1,21)	65	82,76 (1,18)	80,76 (1,6)	-2,2 (1,5)	0,48 (1,82) [-3,10;4,07] 0,7898	0,3022
		Alter≥55 oder BMI<30	210	78,6 (0,66)	76,19 (0,72)	-2,11 (0,62)	218	78,44 (0,65)	77,96 (0,78)	-0,38 (0,7)	-1,73 (0,86) [-3,42;-0,04] 0,0452	

KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, [1] adjustierte Änderung des absoluten HbA_{1c}-Wertes (in %) im Vergleich zum Ausgangswert Interaktionstest basierend auf dem ANCOVA-Modell, ° eigene Berechnung.

In der Studie **DIA3009** zeigen sich in Hinblick auf den systolischen und diastolischen Blutdruck keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor „Alter und BMI“. Zwar ergibt sich in Hinblick auf den diastolischen Blutdruck in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 100 mg nach 104 Wochen ein statistisch signifikater Interaktionstest, der jedoch in der Gesamtschau der Ergebnisse als nicht fazitrelevant erachtet wird.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg), stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Glimepirid**	**Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Glimepirid**
			MWD (SE) [95%-KI] p-Wert	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3009 104Wo	systolischer Blutdruck	Europa	-2,79 (1,81) [-6,35; 0,77] 0,124	-4,82 (1,98) [-8,7; -0,94] 0,015
		Nordamerika	-1,67 (3,58) [-8,69; 5,36] 0,6416	-2,93 (3,57) [-9,94; 4,08] 0,4121
		Mittel-/ und Südamerika	-1,06 (7,78) [-16,46; 14,34] 0,8921	-2,24 (8,39) [-18,86; 14,39] 0,7904
		andere	-5,45 (1,65) [-8,68; -2,22] 0,001	-3,9 (1,69) [-7,21; -0,59] 0,0209
		p-Wert Interaktion°	0,6188	0,9594
	diastolischer Blutdruck	Europa	-0,95 (1,24) [-3,37; 1,47] 0,4426	-2,19 (1,36) [-4,86; 0,48] 0,1079
		Nordamerika	-1,22 (2,26) [-5,66; 3,23] 0,5915	-0,93 (2,25) [-5,35; 3,49] 0,6797
		Mittel-/ und Südamerika	-3,33 (5,25) [-13,75; 7,09] 0,527	1,75 (5,36) [-8,9; 12,4] 0,7448
		andere	-1,62 (1,07) [-3,72; 0,49] 0,1321	-2,02 (1,1) [-4,18; 0,15] 0,0676
		p-Wert Interaktion°	0,9575	0,8727

Repeated-Measures-Modell; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° p-Wert aus Q-Statistik

In der Studie **DIA3009** (Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg vs. Metformin + Glimepirid nach 104 Wochen) zeigte sich keine signifikante Interaktion im Endpunkt systolischen und diastolischen Blutdruck bezüglich des Faktors Region.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck (Änderung im Vergleich zum Ausgangswert in mmHg), stratifiziert nach Region (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg**	**Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg**
			MWD (SE) [95%-KI] p-Wert	**MWD (SE) [95%-KI] p-Wert**
DIA3006 52Wo	systolischer Blutdruck	Europa	-2,95 (1,58) [-6,05; 0,15] 0,0626	-5,3 (1,61) [-8,46; -2,14] 0,001
		Nordamerika	-5,21 (1,55) [-8,26; -2,16] 0,0008	-4,71 (1,58) [-7,82; -1,6] 0,003
		Mittel-/ und Südamerika	-3,15 (2,13) [-7,33; 1,03] 0,1392	-3,62 (2,17) [-7,88; 0,64] 0,0957
		andere	0,28 (1,83) [-3,31; 3,87] 0,8795	-2,22 (1,73) [-5,61; 1,18] 0,2002
		p-Wert Interaktion°	0,1550	0,5855
	diastolischer Blutdruck	Europa	-1,64 (1,01) [-3,63; 0,35] 0,1052	-1,65 (1,03) [-3,68; 0,37] 0,1096
		Nordamerika	-2,56 (1) [-4,52; -0,59] 0,0107	-1,25 (1,02) [-3,24; 0,75] 0,2205
		Mittel-/ und Südamerika	-1,11 (1,36) [-3,77; 1,55] 0,4144	-0,87 (1,38) [-3,58; 1,84] 0,5273
		andere	-0,31 (1,16) [-2,57; 1,96] 0,7918	-3,2 (1,09) [-5,35; -1,06] 0,0034
		p-Wert Interaktion°	0,5147	0,4905

Repeated-Measures-Modell; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° p-Wert aus Q-Statistik

In der Studie **DIA3006** (Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Sitagliptin 100 mg nach 52 Wochen) zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt im Endpunkt **systolischer Blutdruck** durch Region (p=0,1550). Dies ist durch eine stärkere Blutdrucksenkung durch Metformin + Canagliflozin 100 mg in der Region Nordamerika (-5,21 mmHg; p=0,0008) als in den anderen Regionen zu erklären. Im Vergleich Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg zeigte sich kein Hinweis auf Interaktion bezüglich des Faktors Region (p=0,5855).

Beim Endpunkt **diastolischer Blutdruck** zeigten sich keine signifikanten Interaktionen bezüglich es Faktors Region.

4.3.1.3.4.2.6 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (DIA3009)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	alle UE	<65 Jahre	238	146 (61,3)	241	144 (59,8)	1,07 [0,74; 1,54] 0,7213	0,2173	1,03 [0,89; 1,19] 0,7213	0,2262	0,02 [-0,07; 0,10] 0,7212	0,2134
		≥65 Jahre	46	32 (69,6)	46	25 (54,3)	1,92 [0,82; 4,51] 0,1348		1,28 [0,92; 1,77] 0,1385		0,15 [-0,04; 0,35] 0,1280	
	schwerwiegende UE	<65 Jahre	238	9 (3,8)	241	13 (5,4)	0,69 [0,29; 1,64] 0,4016	0,8037	0,70 [0,31; 1,61] 0,4021	0,8080	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,3984	0,6418
		≥65 Jahre	46	1 (2,2)	46	1 (2,2)	1,00 [0,06; 16,48] 1,0000		1,00 [0,06; 15,51] 1,0000		0,00 [-0,06; 0,06] 1,0000	
	UE, die zu Studienabbr. führen	<65 Jahre	238	10 (4,2)	241	12 (5,0)	0,84 [0,35; 1,98] 0,6847	0,8088	0,84 [0,37; 1,92] 0,6848	0,8104	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,6842	0,7836
		≥65 Jahre	46	2 (4,3)	46	3 (6,5)	0,65 [0,10; 4,09] 0,6477		0,67 [0,12; 3,81] 0,6482		-0,02 [-0,11; 0,07] 0,6452	
	Akutes Nierenversagen	<65 Jahre	238	1 (0,4)	241	0 (0,0)	3,05 [0,12; 75,26] 0,4953	NA	3,04 [0,12; 74,20] 0,4956	NA	0,00 [-0,01; 0,02] 0,4751	0,8396
		≥65 Jahre	46	0 (0,0)	46	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,04; 0,04] 1,0000	
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	<65 Jahre	238	8 (3,4)	241	10 (4,1)	0,80 [0,31; 2,07] 0,6508	0,8847	0,81 [0,33; 2,02] 0,6509	0,8864	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,6500	0,8186
		≥65 Jahre	46	1 (2,2)	46	1 (2,2)	1,00 [0,06; 16,48] 1,0000		1,00 [0,06; 15,51] 1,0000		0,00 [-0,06; 0,06] 1,0000	

DIA 3009 104Wo	alle UE	<65 Jahre	238	162 (68,1)	240	156 (65,0)	1,15 [0,78; 1,68] 0,4775	0,1663	1,05 [0,92; 1,19] 0,4776	0,1873	0,03 [-0,05; 0,12] 0,4771	0,1667
		≥65 Jahre	46	36 (78,3)	46	28 (60,9)	2,31 [0,92; 5,79] 0,0730		1,29 [0,97; 1,70] 0,0757		0,17 [-0,01; 0,36] 0,0649	
	schwerwiegende UE	<65 Jahre	238	16 (6,7)	240	19 (7,9)	0,84 [0,42; 1,67] 0,6167	0,5746	0,85 [0,45; 1,61] 0,6168	0,5748	-0,01 [-0,06; 0,03] 0,6161	0,5755
		≥65 Jahre	46	4 (8,7)	46	3 (6,5)	1,37 [0,29; 6,47] 0,6951		1,33 [0,32; 5,63] 0,6954		0,02 [-0,09; 0,13] 0,6939	
	UE, die zu Studienabbr. führen	<65 Jahre	238	12 (5,0)	240	13 (5,4)	0,93 [0,41; 2,08] 0,8541	0,9288	0,93 [0,43; 2,00] 0,8541	0,9268	0,00 [-0,04; 0,04] 0,8540	0,9512
		≥65 Jahre	46	4 (8,7)	46	4 (8,7)	1,00 [0,23; 4,26] 1,0000		1,00 [0,27; 3,76] 1,0000		0,00 [-0,12; 0,12] 1,0000	
	Akutes Nierenversagen	<65 Jahre	238	2 (0,8)	240	0 (0,0)	5,08 [0,24; 106,47] 0,2947	0,2240	5,04 [0,24; 104,47] 0,2955	0,2242	0,01 [-0,01; 0,02] 0,2434	0,2771
		≥65 Jahre	46	0 (0,0)	46	1 (2,2)	0,33 [0,01; 8,22] 0,4962		0,33 [0,01; 7,97] 0,4976		-0,02 [-0,08; 0,04] 0,4640	
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	<65 Jahre	238	15 (6,3)	240	15 (6,2)	1,01 [0,48; 2,11] 0,9811	0,7309	1,01 [0,50; 2,02] 0,9811	0,7319	0,00 [-0,04; 0,04] 0,9811	0,7210
		≥65 Jahre	46	4 (8,7)	46	3 (6,5)	1,37 [0,29; 6,47] 0,6951		1,33 [0,32; 5,63] 0,6954		0,02 [-0,09; 0,13] 0,6939	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	alle UE	<65 Jahre	235	154 (65,5)	241	144 (59,8)	1,28 [0,88; 1,86] 0,1928	0,2810	1,10 [0,95; 1,26] 0,1930	0,2899	0,06 [-0,03; 0,14] 0,1915	0,2753
		≥65 Jahre	43	31 (72,1)	46	25 (54,3)	2,17 [0,90; 5,25] 0,0857		1,33 [0,96; 1,83] 0,0870		0,18 [-0,02; 0,37] 0,0770	
	schwerwiegende UE	<65 Jahre	235	11 (4,7)	241	13 (5,4)	0,86 [0,38; 1,96] 0,7223	0,8836	0,87 [0,40; 1,90] 0,7224	0,8856	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,7219	0,8093
		≥65 Jahre	43	1 (2,3)	46	1 (2,2)	1,07 [0,06; 17,68] 0,9615		1,07 [0,07; 16,57] 0,9615		0,00 [-0,06; 0,06] 0,9616	
	UE, die zu Studienabbr. führen	<65 Jahre	235	17 (7,2)	241	12 (5,0)	1,49 [0,69; 3,19] 0,3065	0,7267	1,45 [0,71; 2,98] 0,3071	0,7247	0,02 [-0,02; 0,07] 0,3043	0,7545
		≥65 Jahre	43	3 (7,0)	46	3 (6,5)	1,07 [0,20; 5,64] 0,9318		1,07 [0,23; 5,02] 0,9318		0,00 [-0,10; 0,11] 0,9319	
	Akutes Nierenversagen	<65 Jahre	235	1 (0,4)	241	0 (0,0)	3,09 [0,13; 76,22] 0,4904	NA	3,08 [0,13; 75,14] 0,4907	NA	0,00 [-0,01; 0,02] 0,4737	0,8424
		≥65 Jahre	43	0 (0,0)	46	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,04; 0,04] 1,0000	
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	<65 Jahre	235	10 (4,3)	241	10 (4,1)	1,03 [0,42; 2,51] 0,9541	0,9773	1,03 [0,43; 2,42] 0,9541	0,9770	0,00 [-0,03; 0,04] 0,9541	0,9897
		≥65 Jahre	43	1 (2,3)	46	1 (2,2)	1,07 [0,06; 17,68] 0,9615		1,07 [0,07; 16,57] 0,9615		0,00 [-0,06; 0,06] 0,9616	

DIA 3009 104Wo	alle UE	<65 Jahre	234	175 (74,8)	240	156 (65,0)	1,60 [1,07; 2,37] 0,0207	0,4223	1,15 [1,02; 1,30] 0,0209	0,4317	0,10 [0,02; 0,18] 0,0194	0,4177
		≥65 Jahre	43	34 (79,1)	46	28 (60,9)	2,43 [0,95; 6,24] 0,0653		1,30 [0,98; 1,72] 0,0652		0,18 [0,00; 0,37] 0,0554	
	schwerwiegende UE	<65 Jahre	234	12 (5,1)	240	19 (7,9)	0,63 [0,30; 1,33] 0,2230	0,0691	0,65 [0,32; 1,30] 0,2240	0,0710	-0,03 [-0,07; 0,02] 0,2177	0,0714
		≥65 Jahre	43	7 (16,3)	46	3 (6,5)	2,79 [0,67; 11,57] 0,1581		2,50 [0,69; 9,04] 0,1636		0,10 [-0,03; 0,23] 0,1456	
	UE, die zu Studienabbr. führen	<65 Jahre	234	22 (9,4)	240	13 (5,4)	1,81 [0,89; 3,69] 0,1012	0,7329	1,74 [0,90; 3,36] 0,1023	0,7172	0,04 [-0,01; 0,09] 0,0973	0,8772
		≥65 Jahre	43	5 (11,6)	46	4 (8,7)	1,38 [0,35; 5,53] 0,6476		1,34 [0,38; 4,65] 0,6480		0,03 [-0,10; 0,16] 0,6476	
	Akutes Nierenversagen	<65 Jahre	234	2 (0,9)	240	0 (0,0)	5,17 [0,25; 108,31] 0,2897	0,4512	5,13 [0,25; 106,24] 0,2905	0,4469	0,01 [-0,01; 0,02] 0,2421	0,8089
		≥65 Jahre	43	1 (2,3)	46	1 (2,2)	1,07 [0,06; 17,68] 0,9615		1,07 [0,07; 16,57] 0,9615		0,00 [-0,06; 0,06] 0,9616	
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	<65 Jahre	234	10 (4,3)	240	15 (6,2)	0,67 [0,29; 1,52] 0,3386	0,0887	0,68 [0,31; 1,49] 0,3392	0,0916	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,3342	0,0837
		≥65 Jahre	43	7 (16,3)	46	3 (6,5)	2,79 [0,67; 11,57] 0,1581		2,50 [0,69; 9,04] 0,1636		0,10 [-0,03; 0,23] 0,1456	

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; n.b.: nicht berichtet

In der Studie **DIA3009** ergibt sich in Hinblick auf Unerwünschte Ereignisse kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter. Zwar zeigt sich in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg ein statistisch signifikanter Interaktionstest bezüglich der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse nach 104 Wochen. Dieser Effekt ist allerdings aufgrund der Gleichrichtung der Effekte nicht fazitrelevant. Auch in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 300 mg zeigen sich nach 104 Wochen statistisch signifikante Interaktionstests bezüglich schwerwiegender unerwarteter Ereignisse sowie bezüglich unerwarteter Ereignisse, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten bzw. diesen verlängerten. In Anbetracht der sehr kleinen Fallzahlen bei diesen beiden Endpunkten sind auch diese Effekte als nicht fazitrelevant zu erachten.

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Sitagliptin 100mg		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3006 52Wo	alle UE	<65 Jahre	315	230 (73,0)	309	195 (63,1)	1,58 [1,13; 2,22] 0,0081	0,36	1,16 [1,04; 1,29] 0,0084	0,38	0,10 [0,03; 0,17] 0,0076	0,37
		≥65 Jahre	53	36 (67,9)	57	38 (66,7)	1,06 [0,48; 2,35] 0,8883		1,02 [0,79; 1,32] 0,8882		0,01 [-0,16; 0,19] 0,8882	
	schwerwiegende UE	<65 Jahre	315	11 (3,5)	309	14 (4,5)	0,76 [0,34; 1,71] 0,5094	0,14	0,77 [0,36; 1,67] 0,5096	0,14	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,5087	0,11
		≥65 Jahre	53	4 (7,5)	57	1 (1,8)	4,57 [0,49; 42,28] 0,1806		4,30 [0,50; 37,27] 0,1854		0,06 [-0,02; 0,14] 0,1499	
	UE, die zu Studienabbr: führen	<65 Jahre	315	12 (3,8)	309	11 (3,6)	1,07 [0,47; 2,47] 0,8686	0,14	1,07 [0,48; 2,39] 0,8686	0,15	0,00 [-0,03; 0,03] 0,8685	0,08
		≥65 Jahre	53	7 (13,2)	57	2 (3,5)	4,18 [0,83; 21,14] 0,0832		3,76 [0,82; 17,32] 0,0887		0,10 [-0,01; 0,20] 0,0647	
	Akutes Nierenversagen	<65 Jahre	315	0 (0,0)	309	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA	0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	1,00

		≥65 Jahre	53	0 (0,0)	57	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,03, 0,03] 1,0000	
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	<65 Jahre	315	11 (3,5)	309	13 (4,2)	0,82 [0,36; 1,87] 0,8686	0,16	0,83 [0,38; 1,82] 0,8686	0,16	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,8685	0,13
		≥65 Jahre	53	4 (7,5)	57	1 (1,8)	4,57 [0,49; 42,28] 0,1806		4,30 [0,50; 37,27] 0,1854		0,06 [-0,02; 0,14] 0,1499	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Sitagliptin 100mg**							
DIA 3006 52Wo	alle UE	<65 Jahre	311	191 (61,4)	309	195 (63,1)	0,93 [0,67; 1,29] 0,6639	0,49	0,97 [0,86; 1,10] 0,6639	0,48	-0,02 [-0,09; 0,06] 0,6638	0,48
		≥65 Jahre	53	38 (67,9)	57	38 (66,7)	1,27 [0,56; 2,86] 0,5686		1,08 [0,84; 1,38] 0,5678		0,05 [-0,12; 0,22] 0,5671	
	schwerwiegende UE	<65 Jahre	311	8 (2,6)	309	14 (4,5)	0,56 [0,23; 1,35] 0,1932	0,08	0,57 [0,24; 1,33] 0,1940	0,09	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,1873	0,07
		≥65 Jahre	53	4 (7,1)	57	1 (1,8)	4,57 [0,49; 42,28] 0,1806		4,30 [0,50; 37,27] 0,1854		0,06 [-0,02; 0,14] 0,1499	
	UE, die zu Studienabbr:	<65 Jahre	311	9 (2,9)	309	11 (3,6)	0,81 [0,33; 1,98] 0,6395	0,49	0,81 [0,34; 1,93] 0,6395	0,49	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,6389	0,51

führen	≥65 Jahre	53	3 (5,4)	57	2 (3,5)	1,65 [0,26; 10,28] 0,5917		1,61 [0,28; 9,28] 0,5922		0,02 [-0,06; 0,10] 0,5908	
Akutes Nieren-versagen	<65 Jahre	311	0 (0,0)	309	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA	0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	1,00
	≥65 Jahre	53	0 (0,0)	57	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,03; 0,03] 1,0000	
UE, die zu einem Kran-kenhausauf-enthalt führen oder verlängern	<65 Jahre	311	7 (2,3)	309	13 (4,2)	0,52 [0,21; 1,33] 0,1748	0,14	0,53 [0,22; 1,32] 0,1757	0,14	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,1678	0,13
	≥65 Jahre	53	3 (5,4)	57	1 (1,8)	3,36 [0,34; 33,35] 0,3007		3,23 [0,35; 30,07] 0,3037		0,04 [-0,03; 0,11] 0,2805	

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; n.b.: nicht berichtet; NA: not applicable

In der Studie **DIA3006** zeigen sich hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der unerwünschten Ereignisse, die zu Studienabbruch führten sowie der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten bzw. diesen verlängerten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter. Diese sind jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen in den verschiedenen Endpunkten als nicht fazitrelevant zu interpretieren. Für die Endpunkte Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse und Akutes Nierenversagen zeigen sich in dieser Studie keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (DIA3009)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	weibliche Genitalinfektionen	<65 Jahre	117	18 (15,4)	112	3 (2,7)	6,61 [1,89; 23,11] 0,0031	0,4228	5,74 [1,74; 18,96] 0,0041	0,4944	0,13 [0,06; 0,20] 0,0005	0,0767
		≥65 Jahre	18	6 (33,3)	23	0 (0,0)	24,44 [1,27; 470,30] 0,0341		16,51 [0,99; 274,62] 0,0506		0,33 [0,11; 0,55] 0,0031	
	männliche Genitalinfektionen	<65 Jahre	121	8 (6,6)	129	0 (0,0)	19,40 [1,11; 339,80] 0,0424	NA	18,12 [1,06; 310,56] 0,0457	NA	0,07 [0,02; 0,11] 0,0052	0,1270
		≥65 Jahre	28	0 (0,0)	23	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,07; 0,07] 1,0000	
	Harnwegsinfektionen	<65 Jahre	238	12 (5,0)	241	9 (3,7)	1,37 [0,57; 3,31] 0,4862	0,7612	1,35 [0,58; 3,14] 0,4865	0,7591	0,01 [-0,02; 0,05] 0,4848	0,8335
		≥65 Jahre	46	2 (4,3)	46	1 (2,2)	2,05 [0,18; 23,38] 0,5648		2,00 [0,19; 21,30] 0,5657		0,02 [-0,05; 0,09] 0,5565	
	Osmotische Diurese	<65 Jahre	238	13 (5,5)	241	2 (0,8)	6,90 [1,54; 30,94] 0,0116	0,40	6,58 [1,50; 28,85] 0,0125	0,40	0,05 [0,02; 0,08] 0,0035	0,54
		≥65 Jahre	46	2 (4,3)	46	1 (2,2)	2,05 [0,18; 23,38] 0,5648		2,00 [0,19; 21,30] 0,5657		0,02 [-0,05; 0,09] 0,5565	

	Reduziertes intravaskuläres Volumen	<65 Jahre	238	6 (2,5)	241	3 (1,2)	2,05 [0,51; 8,30] 0,3135	0,8228	2,03 [0,51; 8,00] 0,3142	0,8237	0,01 [-0,01; 0,04] 0,3042	0,7801
		≥65 Jahre	46	1 (2,2)	46	0 (0,0)	3,07 [0,12; 77,24] 0,4962		3,00 [0,13; 71,76] 0,4976		0,02 [-0,04; 0,08] 0,4640	
DIA 3009 104Wo	weibliche Genitalinfektionen	<65 Jahre	116	20 (17,2)	112	3 (2,7)	7,57 [2,18; 26,26] 0,0014	0,4728	6,44 [1,97; 21,06] 0,0021	0,5426	0,15 [0,07; 0,22] 0,0001	0,1104
		≥65 Jahre	18	6 (33,3)	23	0 (0,0)	24,44 [1,27; 470,30] 0,0341		16,51 [0,99; 274,62] 0,0506		0,33 [0,11; 0,55] 0,0031	
	männliche Genitalinfektionen	<65 Jahre	122	10 (8,2)	128	0 (0,0)	23,99 [1,39; 413,97] 0,0288	NA	22,03 [1,30; 371,88] 0,0320	NA	0,08 [0,03; 0,13] 0,0015	0,0604
		≥65 Jahre	28	0 (0,0)	23	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,07; 0,07] 1,0000	
	Harnwegsinfektionen	<65 Jahre	238	18 (7,6)	240	12 (5,0)	1,55 [0,73; 3,30] 0,2512	0,5691	1,51 [0,75; 3,07] 0,2520	0,5651	0,03 [-0,02; 0,07] 0,2477	0,7061
		≥65 Jahre	46	3 (6,5)	46	1 (2,2)	3,14 [0,31; 31,36] 0,3299		3,00 [0,32; 27,79] 0,3334		0,04 [-0,04; 0,13] 0,3038	
	Osmotische Diurese	<65 Jahre	238	13 (5,5)	240	2 (0,8)	6,88 [1,53; 30,81] 0,0118	0,4030	6,55 [1,50; 28,73] 0,0126	0,4003	0,05 [0,02; 0,08] 0,0035	0,5416
		≥65 Jahre	46	2 (4,3)	46	1 (2,2)	2,05 [0,18; 23,38] 0,5648		2,00 [0,19; 21,30] 0,5657		0,02 [-0,05; 0,09] 0,5565	
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	<65 Jahre	238	6 (2,5)	240	4 (1,7)	1,53 [0,43; 5,48] 0,5170	0,6932	1,51 [0,43; 5,29] 0,5172	0,6937	0,01 [-0,02; 0,03] 0,5142	0,6842
		≥65 Jahre	46	1 (2,2)	46	0 (0,0)	3,07 [0,12; 77,24] 0,4962		3,00 [0,13; 71,76] 0,4976		0,02 [-0,04; 0,08] 0,4640	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	weibliche Genitalin-fektionen	<65 Jahre	127	28 (22,0)	112	3 (2,7)	10,28 [3,03; 34,85] 0,0002	0,4398	8,23 [2,57; 26,34] 0,0004	0,5442	0,19 [0,12; 0,27] <0,0001	0,0424
		≥65 Jahre	21	9 (42,9)	23	0 (0,0)	35,72 [1,92; 665,89] 0,0166		20,77 [1,28; 335,76] 0,0327		0,43 [0,21; 0,64] <0,0001	
	männliche Genitalin-fektionen	<65 Jahre	108	4 (3,7)	129	0 (0,0)	11,15 [0,59; 209,52] 0,1071	NA	10,74 [0,58; 197,30] 0,1099	NA	0,04 [0,00; 0,08] 0,0616	0,4256
		≥65 Jahre	22	0 (0,0)	23	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,08; 0,08] 1,0000	
	Harnwegsin-fektionen	<65 Jahre	235	12 (5,1)	241	9 (3,7)	1,39 [0,57; 3,36] 0,4679	0,4793	1,37 [0,59; 3,18] 0,4682	0,4816	0,01 [-0,02; 0,05] 0,4668	0,4769
		≥65 Jahre	43	3 (7,0)	46	1 (2,2)	3,38 [0,34; 33,76] 0,3005		3,21 [0,35; 29,69] 0,3043		0,05 [-0,04; 0,14] 0,2794	
	Osmotische Diurese	<65 Jahre	235	13 (5,5)	241	2 (0,8)	7,00 [1,56; 31,36] 0,0110	0,43	6,67 [1,52; 29,22] 0,0119	0,42	0,05 [0,02; 0,08] 0,0033	0,59
		≥65 Jahre	43	2 (4,7)	46	1 (2,2)	2,20 [0,19; 25,12] 0,5272		2,14 [0,20; 22,75] 0,5283		0,02 [-0,05; 0,10] 0,5215	
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	<65 Jahre	235	3 (1,3)	241	3 (1,2)	1,03 [0,20; 5,13] 0,9752	0,3313	1,03 [0,21; 5,03] 0,9752	0,3361	0,00 [-0,02; 0,02] 0,9752	0,2123
		≥65 Jahre	43	2 (4,7)	46	0 (0,0)	5,60 [0,26; 120,09] 0,2705		5,34 [0,26; 108,23] 0,2748		0,05 [-0,03; 0,12] 0,2206	

DIA 3009 104Wo	weibliche Genitalin-fektionen	<65 Jahre	116	20 (17,2)	112	3 (2,7)	7,57 [2,18; 26,26] 0,0014	0,4728	6,44 [1,97; 21,06] 0,0021	0,5426	0,15 [0,07; 0,22] 0,0001	0,1104
		≥65 Jahre	18	6 (33,3)	23	0 (0,0)	24,44 [1,27; 470,30] 0,0341		16,51 [0,99; 274,62] 0,0506		0,33 [0,11; 0,55] 0,0031	
	männliche Genitalin-fektionen	<65 Jahre	122	10 (8,2)	128	0 (0,0)	23,99 [1,39; 413,97] 0,0288	NA	22,03 [1,30; 371,88] 0,0320	NA	0,08 [0,03; 0,13] 0,0015	0,0604
		≥65 Jahre	28	0 (0,0)	23	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,07; 0,07] 1,0000	
	Harnwegsin-fektionen	<65 Jahre	238	18 (7,6)	240	12 (5,0)	1,55 [0,73; 3,30] 0,2512	0,5691	1,51 [0,75; 3,07] 0,2520	0,5651	0,03 [-0,02; 0,07] 0,2477	0,7061
		≥65 Jahre	46	3 (6,5)	46	1 (2,2)	3,14 [0,31; 31,36] 0,3299		3,00 [0,32; 27,79] 0,3334		0,04 [-0,04; 0,13] 0,3038	
	Osmotische Diurese	<65 Jahre	238	13 (5,5)	240	2 (0,8)	6,88 [1,53; 30,81] 0,0118	0,4030	6,55 [1,50; 28,73] 0,0126	0,4003	0,05 [0,02; 0,08] 0,0035	0,5416
		≥65 Jahre	46	2 (4,3)	46	1 (2,2)	2,05 [0,18; 23,38] 0,5648		2,00 [0,19; 21,30] 0,5657		0,02 [-0,05; 0,09] 0,5565	
	Reduziertes intravaskulär es Volumen	<65 Jahre	238	6 (2,5)	240	4 (1,7)	1,53 [0,43; 5,48] 0,5170	0,6932	1,51 [0,43; 5,29] 0,5172	0,6937	0,01 [-0,02; 0,03] 0,5142	0,6842
		≥65 Jahre	46	1 (2,2)	46	0 (0,0)	3,07 [0,12; 77,24] 0,4962		3,00 [0,13; 71,76] 0,4976		0,02 [-0,04; 0,08] 0,4640	

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; NA: not applicable

In der Studie **DIA3009** zeigen sich bezüglich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses“ keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Alter (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Sitagliptin 100 mg		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3006 52Wo	weibliche Genitalinfektionen	<65 Jahre	315	25 (15,2)	309	6 (3,7)	4,35 [1,76; 10,77] 0,0015	0,48	4,09 [1,70; 9,83] 0,0017	0,49	0,06 [0,03; 0,09] 0,0005	0,46
		≥65 Jahre	53	5 (16,7)	57	0 (0,0)	13,04 [0,70; 241,84] 0,0848		11,81 [0,67; 208,64] 0,0919		0,09 [0,01; 0,18] 0,0279	
	männliche Genitalinfektionen	<65 Jahre	315	7 (4,6)	309	2 (1,4)	3,49 [0,72; 16,93] 0,1210	0,79	3,43 [0,72; 16,40] 0,1221	0,80	0,02 [-0,00; 0,03] 0,0965	0,50
		≥65 Jahre	53	2 (8,7)	57	0 (0,0)	5,58 [0,26; 119,01] 0,2706		5,37 [0,26; 109,35] 0,2743		0,04 [-0,02; 0,10] 0,2245	
	Harnwegsinfektionen	<65 Jahre	315	27 (8,6)	309	17 (5,5)	1,61 [0,86; 3,02] 0,1372	0,13	1,56 [0,87; 2,80] 0,1382	0,14	0,03 [-0,01; 0,07] 0,1328	0,11
		≥65 Jahre	53	2 (3,8)	57	5 (8,8)	0,41 [0,08; 2,20] 0,2968		0,43 [0,09; 2,12] 0,3004		-0,05 [-0,14; 0,04] 0,2741	
	Osmotische Diurese	<65 Jahre	315	26 (8,3)	309	5 (1,6)	5,47 [2,07; 14,44] 0,0006	0,38	5,10 [1,98; 13,11] 0,0007	0,37	0,07 [0,03; 0,10] 0,0001	0,58
		≥65 Jahre	53	4 (7,5)	57	2 (3,5)	2,24 [0,39; 12,80] 0,3625		2,15 [0,41; 11,26] 0,3646		0,04 [-0,05; 0,13] 0,3555	

	Reduziertes intravaskuläres Volumen	<65 Jahre	315	3 (1,0)	309	6 (1,9)	0,49 [0,12; 1,96] 0,3101	0,62	0,49 [0,12; 1,94] 0,3106	0,62	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,3012	0,68
		≥65 Jahre	53	1 (1,9)	57	1 (1,8)	1,08 [0,07; 17,66] 0,9586		1,08 [0,07; 16,76] 0,9586		0,00 [-0,05; 0,05] 0,9586	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3006 52Wo	weibliche Genitalin-fektionen	<65 Jahre	311	27 (15,3)	309	6 (3,7)	4,80 [1,95; 11,80] 0,0006	0,95	4,47 [1,87; 10,68] 0,0007	0,94	0,07 [0,03; 0,10] 0,0002	0,36
		≥65 Jahre	56	2 (8,0)	57	0 (0,0)	5,28 [0,25; 112,38] 0,2866		5,09 [0,25; 103,66] 0,2901		0,04 [-0,02; 0,09] 0,2294	
	männliche Genitalin-fektionen	<65 Jahre	311	4 (3,0)	309	2 (1,4)	2,00 [0,36; 11,00] 0,4255	NA	1,99 [0,37; 10,77] 0,4258	NA	0,01 [-0,01; 0,02] 0,4157	0,74
		≥65 Jahre	56	0 (0,0)	57	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,03; 0,03] 1,0000	
	Harnwegsin-fektionen	<65 Jahre	311	13 (4,2)	309	17 (5,5)	0,75 [0,36; 1,57] 0,4446	0,69	0,76 [0,38; 1,54] 0,4449	0,68	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,4432	0,79
		≥65 Jahre	56	5 (8,9)	57	5 (8,8)	1,02 [0,28; 3,74] 0,9766		1,02 [0,31; 3,32] 0,9766		0,00 [-0,10; 0,11] 0,9766	
	Osmotische Diurese	<65 Jahre	311	14 (4,5)	309	5 (1,6)	2,87 [1,02; 8,06] 0,0459	0,37	2,78 [1,01; 7,63] 0,0468	0,36	0,03 [0,00; 0,06] 0,0363	0,45
		≥65 Jahre	56	2 (3,6)	57	2 (3,5)	1,02 [0,14; 7,49] 0,9856		1,02 [0,15; 6,98] 0,9856		0,00 [-0,07; 0,07] 0,9856	

Reduziertes intravaskuläres Volumen	<65 Jahre	311	3 (1,0)	309	6 (1,9)	0,49 [0,12; 1,98]	0,83	0,50 [0,13; 1,97]	0,83	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,77
						0,3188		0,3193		0,3092	
	≥65 Jahre	56	0 (0,0)	57	1 (1,8)	0,33 [0,01; 8,36]		0,34 [0,01; 8,15]		-0,02 [-0,07; 0,03]	
						0,5039		0,5051		0,4690	

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; n.b.: nicht berichtet; NA: not applicable

In der Studie **DIA3006** ergeben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Alter. Lediglich in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg ergibt sich in Hinblick auf die Zahl der Harnwegsinfektionen ein statistisch signifikanter Interaktionstest auf dem Niveau von 0,2 (p=0,13). Dieser ist jedoch aufgrund von sehr geringen Fallzahlen als nicht fazitrelevant zu erachten.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (DIA3009)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	alle UE	weiblich	135	84 (62,2)	135	82 (60,7)	1,06 [0,65; 1,74] 0,8025	0,5969	1,02 [0,85; 1,24] 0,8025	0,5865	0,01 [-0,10; 0,13] 0,8025	0,5930
		männlich	149	94 (63,1)	152	87 (57,2)	1,28 [0,80; 2,03] 0,3003		1,10 [0,92; 1,33] 0,3007		0,06 [-0,05; 0,17] 0,2990	
	schwerwiegende UE	weiblich	135	5 (3,7)	135	9 (6,7)	0,54 [0,18; 1,65] 0,2788	0,4572	0,56 [0,19; 1,61] 0,2802	0,4621	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,2712	0,3616
		männlich	149	5 (3,4)	152	5 (3,3)	1,02 [0,29; 3,60] 0,9744		1,02 [0,30; 3,45] 0,9744		0,00 [-0,04; 0,04] 0,9744	
	UE, die zu Studienabbr. führen	weiblich	135	6 (4,4)	135	9 (6,7)	0,65 [0,23; 1,88] 0,4284	0,5742	0,67 [0,24; 1,82] 0,4291	0,5774	-0,02 [-0,08; 0,03] 0,4249	0,5156
		männlich	149	6 (4,0)	152	6 (3,9)	1,02 [0,32; 3,24] 0,9719		1,02 [0,34; 3,09] 0,9719		0,00 [-0,04; 0,05] 0,9719	
	Akutes Nierenversagen	weiblich	135	0 (0,0)	135	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA	0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	0,5554
		männlich	149	1 (0,7)	152	0 (0,0)	3,08 [0,12; 76,23] 0,4919		3,06 [0,13; 74,52] 0,4923		0,01 [-0,01; 0,03] 0,4725	
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	weiblich	135	4 (3,0)	135	7 (5,2)	0,56 [0,16; 1,95] 0,3617	0,3721	0,57 [0,17; 1,91] 0,3627	0,3738	-0,02 [-0,07; 0,02] 0,3550	
		männlich	149	5 (3,4)	152	4 (2,6)	1,28 [0,34; 4,88] 0,7129		1,28 [0,35; 4,66] 0,7130		0,01 [-0,03; 0,05] 0,7125	

DIA 3009 104Wo	alle UE	weiblich	134	95 (70,9)	135	94 (69,6)	1,06 [0,63; 1,79] 0,8204	0,3522	1,02 [0,87; 1,19] 0,8204	0,2910	0,01 [-0,10; 0,12] 0,8203	0,3190
		männlich	150	103 (68,7)	151	90 (59,6)	1,49 [0,92; 2,39] 0,1019		1,15 [0,97; 1,37] 0,1028		0,09 [-0,02; 0,20] 0,0996	
	schwerwiegende UE	weiblich	134	10 (7,5)	135	10 (7,4)	1,01 [0,41; 2,51] 0,9862	0,7588	1,01 [0,43; 2,34] 0,9862	0,7586	0,00 [-0,06; 0,06] 0,9862	0,7607
		männlich	150	10 (6,7)	151	12 (7,9)	0,83 [0,35; 1,98] 0,6700		0,84 [0,37; 1,88] 0,6701		-0,01 [-0,07; 0,05] 0,6694	
	UE, die zu Studienabbr. führen	weiblich	134	9 (6,7)	135	10 (7,4)	0,90 [0,35; 2,29] 0,8250	0,8770	0,91 [0,38; 2,16] 0,8250	0,8786	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,8249	0,8525
		männlich	150	7 (4,7)	151	7 (4,6)	1,01 [0,34; 2,94] 0,9898		1,01 [0,36; 2,80] 0,9898		0,00 [-0,05; 0,05] 0,9898	
	Akutes Nierenversagen	weiblich	134	0 (0,0)	135	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,26] 0,5023	0,2261	0,34 [0,01; 8,17] 0,5028	0,2270	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,4750	0,1731
		männlich	150	2 (1,3)	151	0 (0,0)	5,10 [0,24; 107,15] 0,2942		0,01 [-0,01; 0,04] 0,2411		150	
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	weiblich	134	9 (6,7)	135	8 (5,9)	1,14 [0,43; 3,06] 0,7900	0,8530	1,13 [0,45; 2,85] 0,7901	0,8527	0,01 [-0,05; 0,07] 0,7899	0,8565
		männlich	150	10 (6,7)	151	10 (6,6)	1,01 [0,41; 2,50] 0,9877		1,01 [0,43; 2,35] 0,9877		0,00 [-0,06; 0,06] 0,9877	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	alle UE	weiblich	148	104 (70,3)	135	82 (60,7)	1,53 [0,93; 2,50] 0,0924	0,5443	1,16 [0,97; 1,37] 0,0956	0,6422	0,10 [-0,02; 0,21] 0,0909	
		männlich	130	81 (62,3)	152	87 (57,2)	1,24 [0,77; 1,99] 0,3873		1,09 [0,90; 1,32] 0,3855		0,05 [-0,06; 0,17] 0,3857	
	schwerwie-gende UE	weiblich	148	5 (3,4)	135	9 (6,7)	0,49 [0,16; 1,50] 0,2109	0,1372	0,51 [0,17; 1,47] 0,2123	0,1382	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,2078	0,1319
		männlich	130	7 (5,4)	152	5 (3,3)	1,67 [0,52; 5,40] 0,3895		1,64 [0,53; 5,03] 0,3899		0,02 [-0,03; 0,07] 0,3928	
	UE, die zu Studienabbr. führen	weiblich	148	12 (8,1)	135	9 (6,7)	1,24 [0,50; 3,03] 0,6445	0,7217	1,22 [0,53; 2,80] 0,6448	0,7136	0,01 [-0,05; 0,08] 0,6425	0,8489
		männlich	130	8 (6,2)	152	6 (3,9)	1,60 [0,54; 4,72] 0,3988		1,56 [0,56; 4,38] 0,3992		0,02 [-0,03; 0,07] 0,4022	
	Akutes Nieren-versagen	weiblich	148	1 (0,7)	135	0 (0,0)	2,76 [0,11; 68,23] 0,5358	NA	2,74 [0,11; 66,63] 0,5364	NA	0,01 [-0,01; 0,03] 0,4854	0,5545
		männlich	130	0 (0,0)	152	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	
	UE, die zu einem Kran-kenhausauf-enthalt führen oder verlängern	weiblich	148	5 (3,4)	135	7 (5,2)	0,64 [0,20; 2,06] 0,4545	0,2464	0,65 [0,21; 2,00] 0,4549	0,2468	-0,02 [-0,07; 0,03] 0,4549	0,2500
		männlich	130	6 (4,6)	152	4 (2,6)	1,79 [0,49; 6,49] 0,3753		1,75 [0,51; 6,08] 0,3758		0,02 [-0,02; 0,06] 0,3784	
DIA 3009	alle UE	weiblich	148	113 (76,4)	135	94 (69,6)	1,41 [0,83; 2,39] 0,2035	0,3695	1,10 [0,95; 1,27] 0,2066	0,2429	0,07 [-0,04; 0,17] 0,2029	0,2898

104Wo		männlich	129	96 (74,4)	151	90 (59,6)	1,97 [1,18; 3,29] 0,0093		1,25 [1,06; 1,47] 0,0087		0,15 [0,04; 0,26] 0,0075		
	schwerwiegende UE	weiblich	148	10 (6,8)	135	10 (7,4)	0,91 [0,36; 2,25] 0,8311	0,9489	0,91 [0,39; 2,12] 0,8311	0,9495	-0,01 [-0,07; 0,05] 0,8314	0,9419	
		männlich	129	9 (7,0)	151	12 (7,9)	0,87 [0,35; 2,13] 0,7588		0,88 [0,38; 2,02] 0,7590		-0,01 [-0,07; 0,05] 0,7575		
	UE, die zu Studienabbr. führen	weiblich	148	17 (11,5)	135	10 (7,4)	1,62 [0,72; 3,68] 0,2468	0,9229	1,55 [0,74; 3,27] 0,2487	0,9017	0,04 [-0,03; 0,11] 0,2380	0,8286	
		männlich	129	10 (7,8)	151	7 (4,6)	1,73 [0,64; 4,68] 0,2814		1,67 [0,66; 4,27] 0,2821		0,03 [-0,03; 0,09] 0,2843		
	Akutes Nierenversagen	weiblich	148	2 (1,4)	135	1 (0,7)	1,84 [0,16; 20,48] 0,6216	0,7486	1,82 [0,17; 19,89] 0,6219	0,7475	0,01 [-0,02; 0,03] 0,6115	0,9168	
		männlich	129	1 (0,8)	151	0 (0,0)	3,54 [0,14; 87,58] 0,4404		3,51 [0,14; 85,41] 0,4408		0,01 [-0,01; 0,03] 0,4584		
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	weiblich	148	9 (6,1)	135	8 (5,9)	1,03 [0,38; 2,75] 0,9562	0,8892	1,03 [0,41; 2,58] 0,9562	0,8893	0,00 [-0,05; 0,06] 0,9562	0,8875	
		männlich	129	8 (6,2)	151	10 (6,6)	0,93 [0,36; 2,44] 0,8862		0,94 [0,38; 2,30] 0,8862		0,00 [-0,06; 0,05] 0,8859		

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; n.b.: nicht berichtet

In der Studie **DIA3009** zeigen die Interaktionstests nach 52 Wochen und 104 Wochen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Zwar ergibt sich unter Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 300 mg in Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Interaktionstest, der jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahlen als nicht fazitrelevant erachtet wird.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Sitagliptin 100 mg		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3006 52Wo	alle UE	weiblich	194	156 (80,4)	194	123 (63,4)	2,37 [1,50; 3,75] 0,0002	0,01	1,27 [1,12; 1,44] 0,0003	0,01	0,17 [0,08; 0,26] 0,0001	0,01
		männlich	174	109 (62;6)	172	110 (64,0)	0,95 [0,61; 1,46] 0,8005		0,98 [0,83, 1,15] 0,8005		-0,01 [-0,11; 0,09] 0,8004	
	schwerwiegende UE	weiblich	194	6 (3,1)	194	8 (4,1)	0,74 [0,25; 2,18] 0,5874	0,47	0,75 [0,27; 2,12] 0,5876	0,47	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,5860	0,47
		männlich	174	9 (5,2)	172	7 (4,1)	1,29 [0,47; 3,53] 0,6261		1,27 [0,48; 3,34] 0,6263		0,01 [-0,03; 0,06] 0,6250	
	UE, die zu Studienabbr. führen	weiblich	194	12 (6,2)	194	10 (5,2)	1,21 [0,51; 2,88] 0,6611	0,42	1,20 [0,53; 2,71] 0,6612	0,41	0,01 [-0,04; 0,06] 0,6606	0,67
		männlich	174	7 (4,0)	172	3 (1,7)	2,36 [0,60; 9,29] 0,2188		2,31 [0,61; 8,77] 0,2202		0,02 [-0,01; 0,06] 0,2038	
	Akutes Nierenversagen	weiblich	194	0 (0,0)	194	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA	0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	1,00
		männlich	174	0 (0,0)	172	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	
	UE, die zu einem Krankenhausauf-	weiblich	194	6 (3,1)	194	8 (4,1)	0,74 [0,25; 2,18] 0,5874	0,36	0,75 [0,27; 2,12] 0,5876	0,36	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,5860	0,35

	enthalt führen oder verlängern	männlich	174	9 (5,2)	172	6 (3,5)	1,51 [0,53; 4,34] 0,4447		1,48 [0,54; 4,08] 0,4452		0,02 [-0,03; 0,06] 0,4410	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**							
DIA 3006 52Wo	alle UE	weiblich	202	135 (66,8)	194	123 (63,4)	1,16 [0,77; 1,76] 0,4741	0,15	1,05 [0,91; 1,22] 0,4748	0,14	0,03 [-0,06; 0,13] 0,4739	0,15
		männlich	165	94 (57,0)	172	110 (64,0)	0,75 [0,48; 1,16] 0,1902		0,89 [0,75; 1,06] 0,1920		-0,07 [-0,17; 0,03] 0,1889	
	schwerwie-gende UE	weiblich	202	6 (3,0)	194	8 (4,1)	0,71 [0,24; 2,09] 0,5362	0,78	0,72 [0,25; 2,04] 0,5364	0,78	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,5355	0,80
		männlich	165	6 (3,6)	172	7 (4,1)	0,89 [0,29; 2,70] 0,8365		0,89 [0,31; 2,60] 0,8365		-0,00 [-0,05; 0,04] 0,8362	
	UE, die zu Studienabbr. führen	weiblich	202	7 (3,5)	194	10 (5,2)	0,66 [0,25; 1,77] 0,4100	0,27	0,67 [0,26; 1,73] 0,4105	0,27	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,4084	0,26
		männlich	165	5 (3,0)	172	3 (1,7)	1,76 [0,41; 7,49] 0,4438		1,74 [0,42; 7,15] 0,4443		0,01 [-0,02; 0,05] 0,4403	
	Akutes Nieren-versagen	weiblich	202	0 (0,0)	194	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA	0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	1,00
		männlich	165	0 (0,0)	172	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	

UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	weiblich	202	5 (2,5)	194	8 (4,1)	0,59 [0,19; 1,84]	0,65	0,60 [0,20; 1,80]	0,65	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,65
						0,3625		0,3630		0,3592	
	männlich	165	5 (3,0)	172	6 (3,5)	0,86 [0,26; 2,89]		0,87 [0,27; 2,79]		-0,00 [-0,04; 0,03]	
						0,8131		0,8132		0,8127	

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; n.b.: nicht berichtet; NA: not applicable.

In der Studie **DIA3006** ergeben sich hinsichtlich des Endpunktes Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse sowohl in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg als auch in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 300 mg Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. So erlitten unter Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 100 mg 80,4% der Frauen mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Beobachtungszeitraum, während unter Vergleichstherapie mit Metformin+Sitagliptin bei lediglich 63,4% der Frauen mindestens ein unerwünschtes Ereignis im gleichen Zeitraum zu beobachten war. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,0002). Bei den Männern zeigten sich unter diesen beiden Behandlungen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse.

Auch in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg zeigen sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf dem Niveau von 0,2 (p=0,15). So erlitten bei den Frauen unter Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 300 mg 66,8% der Frauen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, während ein unerwünschtes Ereignis unter Behandlung mit Metformin+Sitagliptin nur bei 63,4% der Frauen zu beobachten war. Bei den Männern zeigt sich ein umgekehrter Effekt, d.h. in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg erlitten nur 57,0% der Männer, jedoch unter Vergleichstherapie 64,0% der Männer im gleichen Beobachtungszeitraum mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

In Bezug auf die restlichen untersuchten Endpunkte im Rahmen der unerwünschten Ereignisse zeigen sich in dieser Studie keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (DIA3009)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	weibliche Genitalinfektionen	weiblich	135	24 (17,8)	135	3 (2,2)	9,51 [2,79; 32,43] 0,0003	NA	8,00 [2,47; 25,94] 0,0005	NA	0,16 [0,09; 0,22] <0,0001	NA
	männliche Genitalinfektionen	männlich	149	8 (5,4)	152	0 (0,0)	18,32 [1,05; 320,35] 0,0464	NA	17,34 [1,01; 297,77] 0,0492	NA	0,05 [0,02; 0,09] 0,0057	NA
	Harnwegsinfektionen	weiblich	135	8 (5,9)	135	7 (5,2)	1,15 [0,41; 3,27] 0,7906	0,5065	1,14 [0,43; 3,06] 0,7907	0,5000	0,01 [-0,05; 0,06] 0,7905	0,6881
		männlich	149	6 (4,0)	152	3 (2,0)	2,08 [0,51; 8,49] 0,3056		2,04 [0,52; 8,01] 0,3067		0,02 [-0,02; 0,06] 0,2964	
	Osmotische Diurese	weiblich	135	4 (3,0)	135	2 (1,5)	2,03 [0,37; 11,28] 0,4181	0,19	2,00 [0,37; 10,74] 0,4189	0,20	0,01 [-0,02; 0,05] 0,4084	0,07
		männlich	149	11 (7,4)	152	1 (0,7)	12,04 [1,53; 94,44] 0,0179		11,22 [1,47; 85,84] 0,0199		0,07 [0,02; 0,11] 0,0027	
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	weiblich	135	2 (1,5)	135	1 (0,7)	2,02 [0,18; 22,49] 0,5692	0,8636	2,00 [0,18; 21,80] 0,5695	0,8690	0,01 [-0,02; 0,03] 0,5613	0,5205
		männlich	149	5 (3,4)	152	2 (1,3)	2,60 [0,50; 13,64] 0,2572		2,55 [0,50; 12,94] 0,2586		0,02 [-0,01; 0,05] 0,2413	

DIA 3009 104Wo	weibliche Genitalin-fektionen	weiblich	134	26 (19,4)	135	3 (2,2)	10,59 [3,12; 35,95] 0,0002	NA	8,73 [2,71; 28,16] 0,0003	NA	0,17 [0,10; 0,24] <0,0001	NA
	männliche Genitalin-fektionen	männlich	150	10 (6,7)	151	0 (0,0)	22,64 [1,31; 390,02] 0,0317	NA	21,14 [1,25; 357,52] 0,0345	NA	0,07 [0,03; 0,11] 0,0017	NA
	Harnwegsin-fektionen	weiblich	134	13 (9,7)	135	10 (7,4)	1,34 [0,57; 3,18] 0,5023	0,3719	1,31 [0,59; 2,88] 0,5027	0,3555	0,02 [-0,04; 0,09] 0,5009	0,7779
		männlich	150	8 (5,3)	151	3 (2,0)	2,78 [0,72; 10,69] 0,1368		2,68 [0,73; 9,92] 0,1388		0,03 [-0,01; 0,08] 0,1209	
	Osmotische Diurese	weiblich	134	4 (3,0)	135	2 (1,5)	2,05 [0,37; 11,36] 0,4131	0,1849	2,01 [0,38; 10,82] 0,4139	0,1900	0,02 [-0,02; 0,05] 0,4037	0,0616
		männlich	150	11 (7,3)	151	1 (0,7)	11,87 [1,51; 93,14] 0,0186		11,07 [1,45; 84,70] 0,0205		0,07 [0,02; 0,11] 0,0028	
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	weiblich	134	2 (1,5)	135	2 (1,5)	1,01 [0,14; 7,26] 0,9940	0,4761	1,01 [0,14; 7,05] 0,9940	0,4785	0,00 [-0,03; 0,03] 0,9940	0,3693
		männlich	150	5 (3,3)	151	2 (1,3)	2,57 [0,49; 13,45] 0,2640		2,52 [0,50; 12,77] 0,2654		0,02 [-0,01; 0,05] 0,2472	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	weibliche Genitalin-fektionen	weiblich	148	37 (25,0)	135	3 (2,2)	14,67 [4,40; 48,86] <0,0001	NA	11,25 [3,55; 35,64] <0,0001	NA	0,23 [0,15; 0,30] <0,0001	NA
	männliche Genitalin-fektionen	männlich	130	4 (3,1)	152	0 (0,0)	10,85 [0,58; 203,44] 0,1109	NA	10,52 [0,57; 193,52] 0,1133	NA	0,03 [0,00; 0,06] 0,0633	NA

	Harnwegsin-fektionen	weiblich	148	11 (7,4)	135	7 (5,2)	1,47 [0,55; 3,90] 0,4414	0,9382	1,43 [0,57; 3,59] 0,4423	0,9247	0,02 [-0,03; 0,08] 0,4351	0,7168
		männlich	130	4 (3,1)	152	3 (2,0)	1,58 [0,35; 7,18] 0,5560		1,56 [0,36; 6,84] 0,5561		0,01 [-0,03; 0,05] 0,5591	
	Osmotische Diurese	weiblich	148	4 (0,0)	135	2 (0,0)	1,85 [0,33; 10,25] 0,4828	0,14	1,82 [0,34; 9,80] 0,4834	0,15	0,01 [-0,02; 0,05] 0,4701	0,03
		männlich	130	11 (0,0)	152	1 (0,0)	13,96 [1,78; 109,64] 0,0122		12,86 [1,68; 98,29] 0,0138		0,08 [0,03; 0,13] 0,0020	
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	weiblich	148	3 (2,0)	135	1 (0,7)	2,77 [0,28; 26,98] 0,3797	0,5743	2,74 [0,29; 25,99] 0,3808	0,5743	0,01 [-0,01; 0,04] 0,3490	0,5903
		männlich	130	2 (1,5)	152	2 (1,3)	1,17 [0,16; 8,44] 0,8749		1,17 [0,17; 8,18] 0,8749		0,00 [-0,03; 0,03] 0,8755	
DIA 3009 104Wo	weibliche Genitalin-fektionen	weiblich	148	37 (25,0)	135	3 (2,2)	14,67 [4,40; 48,86] <0,0001	NA	11,25 [3,55; 35,64] <0,0001	NA	0,23 [0,15; 0,30] <0,0001	NA
	männliche Genitalin-fektionen	männlich	129	4 (3,1)	151	0 (0,0)	10,86 [0,58; 203,73] 0,1107		10,52 [0,57; 193,62] 0,1132		0,03 [-0,00; 0,06] 0,0632	
	Harnwegsin-fektionen	weiblich	148	15 (10,1)	135	10 (7,4)	1,41 [0,61; 3,25] 0,4210	0,69	1,37 [0,64; 2,94] 0,4221	0,67	0,03 [-0,04; 0,09] 0,4158	0,83
		männlich	129	5 (3,9)	151	3 (2,0)	1,99 [0,47; 8,49] 0,3529		1,95 [0,48; 8,01] 0,3536		0,02 [-0,02; 0,06] 0,3553	
	Osmotische Diurese	weiblich	148	8 (5,4)	135	2 (1,5)	3,80 [0,79; 18,22] 0,0951	0,47	3,65 [0,79; 16,88] 0,0977	0,47	0,04 [-0,00; 0,08] 0,0654	0,60
		männlich	129	8 (6,2)	151	1 (0,7)	9,92 [1,22; 80,39] 0,0316		9,36 [1,19; 73,88] 0,0338		0,06 [0,01; 0,10] 0,0127	

Volumen-depletion	weiblich	148	4 (2,7)	135	2 (1,5)	1,85 [0,33; 10,25] 0,4828	0,73	1,82 [0,34; 9,80] 0,4834	0,74	0,01 [-0,02; 0,05] 0,4701	0,65
	männlich	129	2 (1,6)	151	2 (1,3)	1,17 [0,16; 8,45] 0,8740		1,17 [0,17; 8,19] 0,8740		0,00 [-0,03; 0,03] 0,8746	

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; NA: not applicable

In der Studie **DIA3009** ergeben sich in Hinblick auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses“ keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht. Zwar zeigen sich in den beiden Behandlungsgruppen Metformin+Canagliflozin (100 mg und 300 mg) statistische Interaktionstests in Bezug auf den Endpunkt „Osmotische Diurese“. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte und der darüber hinaus sehr geringen Fallzahlen werden diese Effekte als nicht fazitrelevant erachtet.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Geschlecht (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Sitagliptin 100 mg		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3006 52Wo	weibliche Genitalinfektionen	weiblich	194	30 (15,5)	194	6 (3,1)	5,73 [2,33; 14,11] 0,0001	0,82	5,00 [2,13; 11,74] 0,0002	0,90	0,12 [0,07; 0,18] 0,0000	0,01
	männliche Genitalinfektionen	männlich	174	9 (5,2)	172	2 (1,2)	4,64 [0,99; 21,78] 0,0520		4,45 [0,98; 20,29] 0,0539		0,04 [0,00; 0,08] 0,0318	
	Harnwegsinfektionen	weiblich	194	28 (14,4)	194	15 (7,7)	2,01 [1,04; 3,90] 0,0383	0,02	1,87 [1,03; 3,38] 0,0397	0,02	0,07 [0,00; 0,13] 0,0345	0,00
		männlich	174	1 (0,6)	172	7 (4,1)	0,14 [0,02; 1,12] 0,0636		0,14 [0,02; 1,14] 0,0657		-0,03 [-0,07; -0,00] 0,0301	
	Osmotische Diurese	weiblich	194	11 (5,7)	194	4 (2,1)	2,86 [0,89; 9,13] 0,0769	0,31	2,75 [0,89; 8,49] 0,0785	0,33	0,04 [-0,00; 0,07] 0,0641	0,08
		männlich	174	19 (10,9)	172	3 (1,7)	6,91 [2,00; 23,79] 0,0022		6,26 [1,89; 20,77] 0,0027		0,09 [0,04; 0,14] 0,0004	
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	weiblich	194	2 (1,0)	194	3 (1,5)	0,66 [0,11; 4,01] 0,6548	0,81	0,67 [0,11; 3,95] 0,6549	0,81	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,6525	0,72
		männlich	174	2 (1,1)	172	4 (2,3)	0,49 [0,09; 2,70] 0,4116		0,49 [0,09; 2,66] 0,4122		-0,01 [-0,04; 0,02] 0,4025	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Sitagliptin 100 mg**							
DIA 3006 52Wo	weibliche Genitalin-fektionen	weiblich	202	29 (14,4)	194	6 (3,1)	5,25 [2,13; 12,96] 0,0003	0,36	4,64 [1,97; 10,93] 0,0004	0,41	0,11 [0,06; 0,17] 0,0000	0,00
	männliche Genitalin-fektionen	männlich	165	4 (2,4)	172	2 (1,2)	2,11 [0,38; 11,69] 0,3918		2,08 [0,39; 11,23] 0,3925		0,01 [-0,02; 0,04] 0,3842	
	Harnwegsin-fektionen	weiblich	202	14 (6,9)	194	15 (7,7)	0,89 [0,42; 1,89] 0,7597	0,58	0,90 [0,44; 1,81] 0,7598	0,57	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,7598	0,80
		männlich	165	4 (2,4)	172	7 (4,1)	0,59 [0,17; 2,04] 0,4005		0,60 [0,18; 2,00] 0,4013		-0,02 [-0,05; 0,02] 0,3925	
	Osmotische Diurese	weiblich	202	4 (2,0)	194	4 (2,1)	0,96 [0,24; 3,89] 0,9540	0,12	0,96 [0,24; 3,79] 0,9540	0,12	-0,00 [-0,03; 0,03] 0,9540	0,04
		männlich	165	12 (7,3)	172	3 (1,7)	4,42 [1,22; 15,95] 0,0233		4,17 [1,20; 14,51] 0,0248		0,06 [0,01; 0,10] 0,0142	
	Reduziertes intravaskuläres Volumen	weiblich	202	2 (1,0)	194	3 (1,5)	0,64 [0,11; 3,85] 0,6230	0,53	0,64 [0,11; 3,79] 0,6231	0,53	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,6216	0,50
		männlich	165	1 (0,6)	172	4 (2,3)	0,26 [0,03; 2,32] 0,2253		0,26 [0,03; 2,31] 0,2268		-0,02 [-0,04; 0,01] 0,1854	

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; n.b.: nicht berichtet

In der Studie **DIA3006** zeigen sich hinsichtlich der Unerwünschten Ereignisse speziellen Interesses keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht. Zwar ergeben sich in der Behandlungsgruppe mit Metformin+ Canagliflozin 100 mg in Hinblick auf Harnwegsinfektionen und in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg in Hinblick auf Osmotische Diurese statistisch signifikante Interaktionstests, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen als nicht fazitrelevant erachtet werden.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach der Metformindosis (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	alle UE	<2500 mg	186	125 (67,2)	207	121 (58,5)	1,46 [0,96; 2,20] 0,0740	0,10	1,15 [0,99; 1,34] 0,0731	0,11	0,09 [-0,01; 0,18] 0,0716	0,10
		≥2500 mg	98	53 (54,1)	80	48 (60,0)	0,79 [0,43; 1,43] 0,4282		0,90 [0,70; 1,16] 0,4257		-0,06 [-0,20; 0,09] 0,4263	
	schwerwiegende UE	<2500 mg	186	7 (3,8)	207	11 (5,3)	0,70 [0,26; 1,84] 0,4650	0,88	0,71 [0,28; 1,79] 0,4656	0,88	-0,02 [-0,06; 0,03] 0,4587	0,80
		≥2500 mg	98	3 (3,1)	80	3 (3,8)	0,81 [0,16; 4,13] 0,8004		0,82 [0,17; 3,93] 0,8003		-0,01 [-0,06; 0,05] 0,8019	
	UE, die zu Studienabbr. führen	<2500 mg	186	8 (4,3)	207	12 (5,8)	0,73 [0,29; 1,83] 0,5020	0,66	0,74 [0,31; 1,78] 0,5025	0,66	-0,01 [-0,06; 0,03] 0,4970	0,62
		≥2500 mg	98	4 (4,1)	80	3 (3,8)	1,09 [0,24; 5,03] 0,9099		1,09 [0,25; 4,72] 0,9099		0,00 [-0,05; 0,06] 0,9095	
	Akutes Nierenversagen	<2500 mg	186	0 (0,0)	207	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA	0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000	0,52
		≥2500 mg	98	1 (1,0)	80	0 (0,0)	2,48 [0,10; 61,63] 0,5802		2,45 [0,10; 59,44] 0,5808		0,01 [-0,02; 0,04] 0,4977	
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	<2500 mg	186	7 (3,8)	207	8 (3,9)	0,97 [0,35; 2,74] 0,9583	0,57	0,97 [0,36; 2,63] 0,9583	0,57	-0,00 [-0,04; 0,04] 0,9582	0,62
		≥2500 mg	98	2 (2,0)	80	3 (3,8)	0,53 [0,09; 3,28] 0,4988		0,54 [0,09; 3,18] 0,4992		-0,02 [-0,07; 0,03] 0,5043	

DIA 3009 104Wo	alle UE	<2500 mg	185	134 (72,4)	206	132 (64,1)	1,47 [0,96; 2,26] 0,0776	0,33	1,13 [0,99; 1,29] 0,0762	0,37	0,08 [-0,01; 0,18] 0,0747	0,35
		≥2500 mg	98	64 (65,3)	80	52 (65,0)	1,01 [0,55; 1,88] 0,9660		1,00 [0,81; 1,25] 0,9660		0,00 [-0,14; 0,14] 0,9660	
	schwerwiegende UE	<2500 mg	185	11 (5,9)	206	14 (6,8)	0,87 [0,38; 1,96] 0,7317	0,94	0,87 [0,41; 1,88] 0,7318	0,94	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,7306	0,99
		≥2500 mg	98	9 (9,2)	80	8 (10,0)	0,91 [0,33; 2,48] 0,8538		0,92 [0,37; 2,27] 0,8537		-0,01 [-0,10; 0,08] 0,8543	
	UE, die zu Studienabbr. führen	<2500 mg	185	10 (5,4)	206	12 (5,8)	0,92 [0,39; 2,19] 0,8573	0,94	0,93 [0,41; 2,10] 0,8573	0,94	-0,00 [-0,05; 0,04] 0,8570	0,95
		≥2500 mg	98	6 (6,1)	80	5 (6,3)	0,98 [0,29; 3,33] 0,9720		0,98 [0,31; 3,09] 0,9720		-0,00 [-0,07; 0,07] 0,9720	
	Akutes Nierenversagen	<2500 mg	185	0 (0,0)	206	1 (0,5)	0,37 [0,01; 9,12] 0,5426	0,28	0,37 [0,02; 9,05] 0,5429	0,28	-0,00 [-0,02; 0,01] 0,4887	0,19
		≥2500 mg	98	2 (2,0)	80	0 (0,0)	4,17 [0,20; 88,14] 0,3589		4,09 [0,20; 84,01] 0,3609		0,02 [-0,01; 0,06] 0,2572	
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	<2500 mg	185	11 (5,9)	206	10 (4,9)	1,24 [0,51; 2,99] 0,6332	0,53	1,22 [0,53; 2,82] 0,6332	0,53	0,01 [-0,03; 0,06] 0,6343	0,55
		≥2500 mg	98	8 (8,2)	80	8 (10,0)	0,80 [0,29; 2,24] 0,6705		0,82 [0,32; 2,08] 0,6703		-0,02 [-0,10; 0,07] 0,6727	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	alle UE	<2500 mg	191	136 (71,2)	207	121 (58,5)	1,76 [1,16; 2,67] 0,0082	0,06	1,22 [1,05, 1,41] 0,0081	0,08	0,13 [0,03, 0,22] 0,0071	0,07
		≥2500 mg	87	49 (56,3)	80	48 (60,0)	0,86 [0,46; 1,59] 0,6304		0,94 [0,73, 1,21] 0,6300		-0,04 [-0,19, 0,11] 0,6299	

	schwerwiegende UE	<2500 mg	191	8 (4,2)	207	11 (5,3)	0,78 [0,31; 1,98] 0,5996	0,61	0,79 [0,32; 1,92] 0,5999	0,61	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,5970	0,60
		≥2500 mg	87	4 (4,6)	80	3 (3,8)	1,24 [0,27; 5,71] 0,7851		1,23 [0,28; 5,31] 0,7852		0,01 [-0,05; 0,07] 0,7839	
	UE, die zu Studienabbr. führen	<2500 mg	191	14 (7,3)	207	12 (5,8)	1,29 [0,58; 2,85] 0,5373	0,64	1,26 [0,60; 2,66] 0,5374	0,63	0,02 [-0,03; 0,06] 0,5380	0,70
		≥2500 mg	87	6 (6,9)	80	3 (3,8)	1,90 [0,46; 7,87] 0,3754		1,84 [0,48; 7,11] 0,3772		0,03 [-0,04; 0,10] 0,3615	
	Akutes Nierenversagen	<2500 mg	191	1 (0,5)	207	0 (0,0)	3,27 [0,13; 80,70] 0,4692	NA	3,25 [0,13; 79,30] 0,4696	NA	0,01 [-0,01; 0,02] 0,4674	0,71
		≥2500 mg	87	0 (0,0)	80	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,02; 0,02] 1,0000	
	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	<2500 mg	191	7 (3,7)	207	8 (3,9)	0,95 [0,34; 2,66] 0,9167	0,78	0,95 [0,35; 2,57] 0,9167	0,78	-0,00 [-0,04; 0,04] 0,9166	0,77
		≥2500 mg	87	4 (4,6)	80	3 (3,8)	1,24 [0,27; 5,71] 0,7851		1,23 [0,28; 5,31] 0,7852		0,01 [-0,05; 0,07] 0,7839	
DIA 3009 104Wo	alle UE	<2500 mg	190	150 (78,9)	206	132 (64,1)	2,10 [1,34; 3,30] 0,0012	0,12	1,23 [1,09; 1,40] 0,0012	0,19	0,15 [0,06; 0,24] 0,0009	0,16
		≥2500 mg	87	59 (67,8)	80	52 (65,0)	1,13 [0,60; 2,16] 0,7002		1,04 [0,84; 1,30] 0,7008		0,03 [-0,12; 0,17] 0,7003	
	schwerwiegende UE	<2500 mg	190	12 (6,3)	206	14 (6,8)	0,92 [0,42; 2,05] 0,8471	0,81	0,93 [0,44; 1,96] 0,8472	0,82	-0,00 [-0,05; 0,04] 0,8469	0,77
		≥2500 mg	87	7 (8,0)	80	8 (10,0)	0,79 [0,27; 2,28] 0,6596		0,80 [0,31; 2,12] 0,6597		-0,02 [-0,11; 0,07] 0,6602	
	UE, die zu Studienabbr. führen	<2500 mg	190	20 (10,5)	206	12 (5,8)	1,90 [0,90; 4,01] 0,0907	0,60	1,81 [0,91; 3,60] 0,0919	0,61	0,05 [-0,01; 0,10] 0,0886	0,55
		≥2500 mg	87	7 (8,0)	80	5 (6,3)	1,31 [0,40; 4,31] 0,6543		1,29 [0,43; 3,89] 0,6546		0,02 [-0,06; 0,10] 0,6517	

	Akutes Nieren-versagen	<2500 mg	190	3 (1,6)	206	1 (0,5)	3,29 [0,34; 31,89] 0,3044	NA	3,25 [0,34; 31,00] 0,3052	NA	0,01 [-0,01; 0,03] 0,2865	0,48
		≥2500 mg	87	0 (0,0)	80	0 (0,0)	NA		NA		0,00 [-0,02; 0,02] 1,0000	
	UE, die zu einem Kran-kenhausauf-enthalt führen oder verlängern	<2500 mg	190	10 (5,3)	206	10 (4,9)	1,09 [0,44; 2,68] 0,8528	0,65	1,08 [0,46; 2,55] 0,8528	0,65	0,00 [-0,04; 0,05] 0,8530	0,63
		≥2500 mg	87	7 (8,0)	80	8 (10,0)	0,79 [0,27; 2,28] 0,6596		0,80 [0,31; 2,12] 0,6597		-0,02 [-0,11; 0,07] 0,6602	

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünsche Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; NA.: not applicable;

In der Studie DIA3009 ergeben sich hinsichtlich des Endpunktes Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse sowohl in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg als auch in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 300 mg Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Metformindosis. So zeigt sich unter Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 100 mg im Beobachtungszeitraum von 52 Wochen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Metformindosis (p=0,10). Auch in der Behandlungsgruppe mit Metformin+Canagliflozin 300 mg zeigen sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Metformindosis auf dem Niveau von 0,2 (p=0,06). So erlitten im Beobachtungszeitraum von 52 Wochen unter Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 100 mg 67,2% der Patienten, die mit weniger als 2500 mg Metformin behandelt wurden, mindestens ein unerwünschtes Ereignis, während unter Vergleichstherapie mit Metformin+Glimepirid dies bei lediglich 58,5% der Patienten zu beobachten war. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,074). Bei den Patienten, die mit mindestens 2500 mg Metformin behandelt wurden, zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (p=0,4282). Im Beobachtungszeitraum von 104 Wochen zeigen sich ebenfalls Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Metformindosis (p=0,12). Auch bei diesem Vergleich zeigt die Gruppe der Patienten, die mit weniger als 2500 mg Metformin behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

In Hinblick auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die unerwünschten Ereignisse, die zu Studienabbruch bzw. zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder diesen verlängern sowie in Hinblick auf den Endpunkt akutes Nierenversagen zeigen sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Metformindosis.

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach der Metformindosis (Glimepirid-Vergleich)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	weibliche Genitalinfektionen	<2500 mg	85	16 (18,8)	107	2 (1,9)	12,17 [2,71; 54,62] 0,0011	0,13	10,07 [2,38; 42,60] 0,0017	0,15	0,17 [0,08; 0,26] 0,0001	0,05
		≥2500 mg	50	8 (16,0)	28	1 (3,6)	5,14 [0,61; 43,46] 0,1326		4,48 [0,59; 34,00] 0,1470		0,12 [0,00; 0,25] 0,0471	
	männliche Genitalinfektionen	<2500 mg	101	4 (4,0)	100	0 (0,0)	9,28 [0,49; 174,60] 0,1369	0,95	8,91 [0,49; 163,39] 0,1405	0,97	0,04 [-0,00; 0,08] 0,0655	0,37
		≥2500 mg	48	4 (8,3)	52	0 (0,0)	10,62 [0,56; 202,65] 0,1164		9,73 [0,54; 176,18] 0,1235		0,08 [-0,00; 0,17] 0,0545	
	Harnwegsinfektionen	<2500 mg	186	9 (4,8)	207	8 (3,9)	1,26 [0,48; 3,35] 0,6363	0,61	1,25 [0,49; 3,18] 0,6363	0,61	0,01 [-0,03; 0,05] 0,6374	0,64
		≥2500 mg	98	5 (5,1)	80	2 (2,5)	2,10 [0,40; 11,11] 0,3841		2,04 [0,41; 10,24] 0,3861		0,03 [-0,03; 0,08] 0,3572	
	Osmotische Diurese	<2500 mg	186	9 (4,9)	207	2 (1,0)	5,21 [1,11; 24,44] 0,0363	0,99	5,01 [1,10; 22,88] 0,0377	0,99	0,04 [0,01; 0,07] 0,0239	0,76
		≥2500 mg	98	6 (6,1)	80	1 (1,3)	5,15 [0,61; 43,71] 0,1329		4,90 [0,60; 39,85] 0,1374		0,05 [-0,00; 0,10] 0,0734	
	Volumendepletion	<2500 mg	186	5 (2,7)	207	2 (1,0)	2,83 [0,54; 14,77] 0,2169	0,72	2,78 [0,55; 14,17] 0,2179	0,72	0,02 [-0,01; 0,04] 0,2078	0,69
		≥2500 mg	98	2 (2,0)	80	1 (1,3)	1,65 [0,15; 18,49] 0,6864		1,63 [0,15; 17,68] 0,6867		0,01 [-0,03; 0,05] 0,6761	
DIA 3009	weibliche Genitalin-	<2500 mg	84	17 (20,2)	107	2 (1,9)	13,32 [2,98; 59,51] 0,0007	0,54	10,83 [2,57; 45,56] 0,0012	0,54	0,18 [0,09; 0,27] 0,0001	0,62

104Wo	fektionen	≥2500 mg	50	9 (18,0)	28	1 (3,6)	5,93 [0,71; 49,49] 0,1003		5,04 [0,67; 37,75] 0,1154		0,14 [0,02; 0,27] 0,0257	
	männliche Genitalin-fektionen	<2500 mg	101	4 (4,0)	99	0 (0,0)	9,18 [0,49; 172,88] 0,1387	0,79	8,82 [0,48; 161,76] 0,1423	0,82	0,04 [-0,00; 0,08] 0,0657	0,12
		≥2500 mg	48	6 (12,5)	52	0 (0,0)	16,06 [0,88; 293,24] 0,0610		14,06 [0,81; 243,11] 0,0691		0,13 [0,03; 0,22] 0,0129	
	Harnwegsin-fektionen	<2500 mg	185	14 (7,6)	206	10 (4,9)	1,60 [0,69; 3,71] 0,2681	0,80	1,56 [0,71;3,42] 0,2687	0,80	0,03 [-0,02; 0,08] 0,2689	0,87
		≥2500 mg	98	7 (7,1)	80	3 (3,8)	1,97 [0,49; 7,90] 0,3361		1,90 [0,51; 7,13] 0,3386		0,03 [-0,03; 0,10] 0,3124	
	Osmotische Diurese	<2500 mg	185	9 (4,9)	206	2 (1,0)	5,22 [1,11; 24,46] 0,0362	0,99	5,01 [1,10; 22,89] 0,0376	0,99	0,04 [0,01; 0,07] 0,0238	0,76
		≥2500 mg	98	6 (6,1)	80	1 (1,3)	5,15 [0,61; 43,71] 0,1329		4,90 [0,60; 39,85] 0,1374		0,05 [-0,00; 0,10] 0,0734	
	Volumen-depletion	<2500 mg	185	5 (2,7)	206	3 (1,5)	1,88 [0,44; 7,98] 0,3921	0,93	1,86 [0,45;7,66] 0,3926	0,93	0,01 [-0,02; 0,04] 0,3918	0,85
		≥2500 mg	98	2 (2,0)	80	1 (1,3)	1,65 [0,15; 18,49] 0,6864		1,63 [0,15; 17,68] 0,6867		0,01 [-0,03; 0,05] 0,6761	
			Metformin + Canagli-flozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	weibliche Genitalin-fektionen	<2500 mg	101	29 (28,7)	107	2 (1,9)	21,15 [4,89; 91,41] 0,0000	0,31	15,36 [3,76; 62,72] 0,0001	0,35	0,27 [0,18; 0,36] 0,0000	0,09
		≥2500 mg	47	8 (17,0)	28	1 (3,6)	5,54 [0,65; 46,89] 0,1163		4,77 [0,63; 36,13] 0,1308		0,13 [0,01; 0,26] 0,0388	
	männliche Genitalin-fektionen	<2500 mg	90	2 (2,2)	100	0 (0,0)	2,25 [0,20; 25,24] 0,5109	0,58	2,22 [0,20; 24,10] 0,5114	0,59	0,01 [-0,02; 0,05] 0,5077	0,39
		≥2500 mg	40	2 (5,0)	52	0 (0,0)	6,82 [0,32; 146,10] 0,2196		6,46 [0,32; 130,98] 0,2241		0,05 [-0,03; 0,13] 0,2074	

	Harnwegsin-fektionen	<2500 mg	191	12 (6,3)	207	8 (3,9)	1,67 [0,67; 4,17] 0,2744	0,86	1,63 [0,68; 3,89] 0,2752	0,87	0,02 [-0,02; 0,07] 0,2736	0,67
		≥2500 mg	87	3 (3,4)	80	2 (2,5)	1,39 [0,23; 8,56] 0,7206		1,38 [0,24; 8,04] 0,7207		0,01 [-0,04; 0,06] 0,7176	
	Osmotische Diurese	<2500 mg	191	8 (4,2)	207	2 (1,0)	4,48 [0,94; 21,37] 0,0599	0,66	4,34 [0,93; 20,16] 0,0614	0,69	0,03 [0,00; 0,06] 0,0442	0,20
		≥2500 mg	87	8 (9,2)	80	1 (1,3)	8,00 [0,98; 65,47] 0,0525		7,36 [0,94; 57,52] 0,0572		0,08 [0,01; 0,14] 0,0173	
	Volumen-depletion	<2500 mg	191	3 (1,6)	207	2 (1,0)	1,64 [0,27; 9,90] 0,5921	0,93	1,63 [0,27; 9,62] 0,5923	0,94	0,01 [-0,02; 0,03] 0,5919	0,85
		≥2500 mg	87	2 (2,3)	80	1 (1,3)	1,86 [0,17; 20,90] 0,6156		1,84 [0,17; 19,89] 0,6160		0,01 [-0,03; 0,05] 0,6055	
DIA 3009 104Wo	weibliche Genitalin-fektionen	<2500 mg	101	29 (28,7)	107	2 (1,9)	21,15 [4,89; 91,41] 0,0000	0,31	15,36 [3,76; 62,72] 0,0001	0,35	0,27 [0,18; 0,36] 0,0000	0,09
		≥2500 mg	47	8 (17,0)	28	1 (3,6)	5,54 [0,65; 46,89] 0,1163		4,77 [0,63; 36,13] 0,1308		0,13 [0,01; 0,26] 0,0388	
	männliche Genitalin-fektionen	<2500 mg	89	2 (2,2)	99	0 (0,0)	5,69 [0,27; 120,05] 0,2641	0,93	5,56 [0,27; 114,18] 0,2662	0,94	0,02 [-0,01; 0,06] 0,2296	0,53
		≥2500 mg	40	2 (5,0)	52	0 (0,0)	6,82 [0,32; 146,10] 0,2196		6,46 [0,32; 130,98] 0,2241		0,05 [-0,03; 0,13] 0,2074	
	Harnwegsin-fektionen	<2500 mg	190	15 (7,9)	206	10 (4,9)	1,68 [0,74; 3,84] 0,2182	0,93	1,63 [0,75; 3,53] 0,2190	0,94	0,03 [-0,02; 0,08] 0,2172	0,80
		≥2500 mg	87	5 (5,7)	80	3 (3,8)	1,57 [0,36; 6,77] 0,5489		1,53 [0,38; 6,21] 0,5497		0,02 [-0,04; 0,08] 0,5422	
	Osmotische Diurese	<2500 mg	190	8 (4,2)	206	2 (1,0)	4,48 [0,94; 21,39] 0,0598	0,66	4,34 [0,93; 20,17] 0,0613	0,69	0,03 [0,00; 0,06] 0,0441	0,20
		≥2500 mg	87	8 (9,2)	80	1 (1,3)	8,00 [0,98; 65,47] 0,0525		7,36 [0,94; 57,52] 0,0572		0,08 [0,01; 0,14] 0,0173	

Volumen-depletion	<2500 mg	190	4 (2,1)	206	3 (1,5)	1,46 [0,32; 6,59] 0,6263	0,87	1,45 [0,33; 6,38] 0,6264	0,87	0,01 [-0,02; 0,03] 0,6268	0,87
	≥2500 mg	87	2 (2,3)	80	1 (1,3)	1,86 [0,17; 20,90] 0,6156		1,84 [0,17; 19,89] 0,6160		0,01 [-0,03; 0,05] 0,6055	

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünsche Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); NA.: not applicable;

In der Studie **DIA3009** zeigt sich in Hinblick auf Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses lediglich bei Betrachtung des Endpunktes weibliche Genitalinfektionen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Metformindosis. So traten in der Behandungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg bei den Patienten, die mit weniger als 2500 mg Metformin behandelt wurden, bei 18,8% der weiblichen Patienten Genitalinfektionen im Beobachtungszeitraum von 52 Wochen auf, während diese unter Vergleichstherapie (Metformin+Glimepirid) nur bei 1,9% der weiblichen Patientinnen auftraten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,0011). Bei Patientinnen, die mit mehr als 2500 mg Metformin behandelt wurden, zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p=0,1326). Im Beobachtungszeitraum von 104 Wochen und unter Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 300 mg zeigen sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Metformindosis.

In Hinblick auf männliche Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen, Osmotische Diurese und Reduziertes intravaskuläres Volumen zeigen sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Metformindosis.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Alter und BMI (Alter <55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (DIA3009)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	alle UE	Alter<55 und BMI≥30	79	50 (63,3)	65	43 (66,2)	0,88 [0,44; 1,76] 0,7208	0,3693	0,96 [0,75; 1,22] 0,7198	0,3408	-0,03 [-0,19; 0,13] 0,7202	0,3577
		Alter≥55 oder BMI<30	205	128 (62,4)	222	126 (56,8)	1,27 [0,86; 1,87] 0,2324		1,10 [0,94; 1,29] 0,2318		0,06 [-0,04; 0,15] 0,2309	
	schwerwiegende UE	Alter<55 und BMI≥30	79	4 (5,1)	65	4 (6,2)	0,81 [0,20; 3,39] 0,7765	0,7884	0,82 [0,21; 3,16] 0,7765	0,7821	-0,01 [-0,09; 0,06] 0,7780	0,9079
		Alter≥55 oder BMI<30	205	6 (2,9)	222	10 (4,5)	0,64 [0,23; 1,79] 0,3946		0,65 [0,24; 1,76] 0,3953		-0,02 [-0,05; 0,02] 0,3868	
	UE, die zu Studienabbr. führen	Alter<55 und BMI≥30	79	5 (6,3)	65	4 (6,2)	1,03 [0,27; 4,01] 0,9655	0,6228	1,03 [0,29; 3,67] 0,9655	0,6184	0,00 [-0,08; 0,08] 0,9655	0,6981
		Alter≥55 oder BMI<30	205	7 (3,4)	222	11 (5,0)	0,68 [0,26; 1,78] 0,4313		0,69 [0,27; 1,74] 0,4319		-0,02 [-0,05; 0,02] 0,4251	
	Akutes Nierenversagen	Alter<55 und BMI≥30	79	0 (0,0)	65	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA	0,00 [-0,03; 0,03] 1,0000	0,7484
		Alter≥55 oder BMI<30	205	1 (0,5)	222	0 (0,0)	3,26 [0,13; 80,58] 0,4696		3,25 [0,13; 79,29] 0,4699		0,00 [-0,01; 0,02] 0,4677	

	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	Alter<55 und BMI≥30	79	3 (3,8)	65	4 (6,2)	0,60 [0,13; 2,79] 0,5168	0,6555	0,62 [0,14; 2,66] 0,5171	0,6589	-0,02 [-0,10; 0,05] 0,5215	0,5891
		Alter≥55 oder BMI<30	205	6 (2,9)	222	7 (3,2)	0,93 [0,31; 2,80] 0,8918		0,93 [0,32; 2,72] 0,8919		0,00 [-0,03; 0,03] 0,8917	
DIA 3009 104Wo	alle UE	Alter<55 und BMI≥30	78	53 (67,9)	65	44 (67,7)	1,01 [0,50; 2,05] 0,9739	0,4593	1,00 [0,80; 1,26] 0,9739	0,4495	0,00 [-0,15; 0,16] 0,9739	0,4543
		Alter≥55 oder BMI<30	206	145 (70,4)	221	140 (63,3)	1,38 [0,92; 2,06] 0,1234		1,11 [0,97; 1,27] 0,1227		0,07 [-0,02; 0,16] 0,1211	
	schwerwiegende UE	Alter<55 und BMI≥30	78	6 (7,7)	65	4 (6,2)	1,27 [0,34; 4,71] 0,7200	0,5690	1,25 [0,37; 4,24] 0,7203	0,5699	0,02 [-0,07; 0,10] 0,7168	0,5591
		Alter≥55 oder BMI<30	206	14 (6,8)	221	18 (8,1)	0,82 [0,40; 1,70] 0,5973		0,83 [0,43; 1,63] 0,5976		-0,01 [-0,06; 0,04] 0,5957	
	UE, die zu Studienabbr. führen	Alter<55 und BMI≥30	78	6 (7,7)	65	4 (6,2)	1,27 [0,34; 4,71] 0,7200	0,5782	1,25 [0,37; 4,24] 0,7203	0,5776	0,02 [-0,07; 0,10] 0,7168	0,5885
		Alter≥55 oder BMI<30	206	10 (4,9)	221	13 (5,9)	0,82 [0,35; 1,90] 0,6387		0,83 [0,37; 1,84] 0,6389		-0,01 [-0,05; 0,03] 0,6371	
	Akutes Nierenversagen	Alter<55 und BMI≥30	78	1 (1,3)	65	0 (0,0)	2,54 [0,10; 63,30] 0,5709	0,6911	2,50 [0,10; 60,42] 0,5722	0,6930	0,01 [-0,02; 0,05] 0,4930	0,4916
		Alter≥55 oder BMI<30	206	1 (0,5)	221	1 (0,5)	1,07 [0,07; 17,27] 0,9603		1,07 [0,07; 17,04] 0,9603		0,00 [-0,01; 0,01] 0,9603	

	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	Alter<55 und BMI≥30	78	5 (6,4)	65	4 (6,2)	1,04 [0,27; 4,06] 0,9499	0,9683	1,04 [0,29; 3,72] 0,9499	0,9685	0,00 [-0,08; 0,08] 0,9498	0,9654
		Alter≥55 oder BMI<30	206	14 (6,8)	221	14 (6,3)	1,08 [0,50; 2,32] 0,8474		1,07 [0,52; 2,20] 0,8474		0,00 [-0,04; 0,05] 0,8476	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	alle UE	Alter<55 und BMI≥30	67	43 (64,2)	65	43 (66,2)	0,92 [0,45; 1,88] 0,8119	0,1975	0,97 [0,76; 1,25] 0,8118	0,1751	-0,02 [-0,18; 0,14] 0,8118	0,1876
		Alter≥55 oder BMI<30	211	142 (67,3)	222	126 (56,8)	1,57 [1,06; 2,32] 0,0243		1,19 [1,02; 1,38] 0,0245		0,11 [0,01; 0,20] 0,0230	
	schwerwiegende UE	Alter<55 und BMI≥30	67	3 (4,5)	65	4 (6,2)	0,71 [0,15; 3,33] 0,6687	0,7606	0,73 [0,17; 3,13] 0,6689	0,7617	-0,02 [-0,09; 0,06] 0,6679	0,7418
		Alter≥55 oder BMI<30	211	9 (4,3)	222	10 (4,5)	0,94 [0,38; 2,37] 0,9034		0,95 [0,39; 2,28] 0,9034		0,00 [-0,04; 0,04] 0,9033	
	UE, die zu Studienabbr. führen	Alter<55 und BMI≥30	67	4 (6,0)	65	4 (6,2)	0,97 [0,23; 4,05] 0,9647	0,5602	0,97 [0,25; 3,72] 0,9647	0,5607	0,00 [-0,08; 0,08] 0,9647	0,5551
		Alter≥55 oder BMI<30	211	16 (7,6)	222	11 (5,0)	1,57 [0,71; 3,47] 0,2617		1,53 [0,73; 3,22] 0,2624		0,03 [-0,02; 0,07] 0,2600	
	Akutes Nierenversagen	Alter<55 und BMI≥30	67	0 (0,0)	65	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA	0,00 [-0,03; 0,03] 1,0000	0,7667
		Alter≥55 oder BMI<30	211	1 (0,5)	222	0 (0,0)	3,17 [0,13; 78,27] 0,4805		3,16 [0,13; 77,04] 0,4808		0,00 [-0,01; 0,02] 0,4707	

	UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	Alter<55 und BMI≥30	67	2 (3,0)	65	4 (6,2)	0,47 [0,08; 2,65] 0,3921	0,2949	0,49 [0,09; 2,56] 0,3938	0,2961	-0,03 [-0,10; 0,04] 0,3832	0,2905
		Alter≥55 oder BMI<30	211	9 (4,3)	222	7 (3,2)	1,37 [0,50; 3,74] 0,5412		1,35 [0,51; 3,57] 0,5414		0,01 [-0,02; 0,05] 0,5410	
DIA 3009 104Wo	alle UE	Alter<55 und BMI≥30	67	49 (73,1)	65	44 (67,7)	1,30 [0,61; 2,75] 0,4937	0,4190	1,08 [0,87; 1,35] 0,4947	0,4097	0,05 [-0,10; 0,21] 0,4928	0,4141
		Alter≥55 oder BMI<30	210	160 (76,2)	221	140 (63,3)	1,85 [1,22; 2,82] 0,0040		1,20 [1,06; 1,36] 0,0040		0,13 [0,04; 0,21] 0,0033	
	schwerwiegende UE	Alter<55 und BMI≥30	67	3 (4,5)	65	4 (6,2)	0,71 [0,15; 3,33] 0,6687	0,7601	0,73 [0,17; 3,13] 0,6689	0,7574	-0,02 [-0,09; 0,06] 0,6679	0,8040
		Alter≥55 oder BMI<30	210	16 (7,6)	221	18 (8,1)	0,93 [0,46; 1,88] 0,8396		0,94 [0,49; 1,79] 0,8397		-0,01 [-0,06; 0,05] 0,8395	
	UE, die zu Studienabbr. führen	Alter<55 und BMI≥30	67	6 (9,0)	65	4 (6,2)	1,50 [0,40; 5,58] 0,5453	0,8241	1,46 [0,43; 4,92] 0,5461	0,8263	0,03 [-0,06; 0,12] 0,5415	0,8030
		Alter≥55 oder BMI<30	210	21 (10,0)	221	13 (5,9)	1,78 [0,87; 3,65] 0,1169		1,70 [0,87; 3,31] 0,1181		0,04 [-0,01; 0,09] 0,1141	
	Akutes Nierenversagen	Alter<55 und BMI≥30	67	0 (0,0)	65	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA	0,00 [-0,03; 0,03] 1,0000	0,5763
		Alter≥55 oder BMI<30	210	3 (1,4)	221	1 (0,5)	3,19 [0,33; 30,90] 0,3170		3,16 [0,33; 30,11] 0,3177		0,01 [-0,01; 0,03] 0,2966	

UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder verlängern	Alter<55 und BMI≥30	67	2 (3,0)	65	4 (6,2)	0,47 [0,08; 2,65] 0,3921	0,3583	0,49 [0,09; 2,56] 0,3938	0,3594	-0,03 [-0,10; 0,04] 0,3832	0,3564
	Alter≥55 oder BMI<30	210	15 (7,1)	221	14 (6,3)	1,14 [0,54; 2,42] 0,7380		1,13 [0,56; 2,28] 0,7380		0,01 [-0,04; 0,06] 0,7382	

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; NA: nicht berechenbar.

In der Studie **DIA3009** zeigt sich bei Betrachtung der Unerwünschten Ereignisse kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor „Alter und BMI“. Zwar zeigt sich nach 52 Wochen in Hinblick auf die Gesamtzahl der Unerwarteten Ereignisse ein statistisch signifikanter Interaktionstest unter Behandlung mit Metformin+Canagliflozin 300 mg. Dieser wird jedoch in der Gesamtschau der Ergebnisse aufgrund von Inkonsistenzen als nicht fazitrelevant erachtet.

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses aus RTC mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Alter und BMI (Alter<55 Jahre und BMI≥30 kg/m² vs. alle anderen) (DIA3009)

Studie	Hypoglykämie	Stratum	Metformin + Canagliflozin 100 mg		Metformin + Glimepirid		OR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RR [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°	RD [95%-KI] p-Wert°	Interaktion p-Wert°
			N	n (%)	N	n (%)						
DIA 3009 52Wo	weibliche Genitalinfektionen	Alter<55 und BMI≥30	39	9 (23,1)	32	1 (3,1)	9,30 [1,11; 77,95] 0,0398	0,9967	7,38 [0,99; 55,25] 0,0515	0,9459	0,20 [0,05; 0,34] 0,0071	0,4534
		Alter≥55 oder BMI<30	96	15 (15,6)	103	2 (1,9)	9,35 [2,08; 42,08] 0,0036		8,05 [1,89; 34,27] 0,0048		0,14 [0,06; 0,21] 0,0005	
	männliche Genitalinfektionen	Alter<55 und BMI≥30	40	3 (7,5)	33	0 (0,0)	6,25 [0,31; 125,55] 0,2310	0,7419	5,79 [0,31; 108,18] 0,2397	0,7267	0,08 [-0,02; 0,17] 0,1203	0,5744
		Alter≥55 oder BMI<30	109	5 (4,6)	119	0 (0,0)	12,58 [0,69; 230,20] 0,0878		12,00 [0,67; 214,59] 0,0912		0,05 [0,00; 0,09] 0,0337	
	Harnwegsinfektionen	Alter<55 und BMI≥30	79	6 (7,6)	65	4 (6,2)	1,25 [0,34; 4,65] 0,7354	0,8588	1,23 [0,36; 4,19] 0,7357	0,8480	0,01 [-0,07; 0,10] 0,7324	0,9559
		Alter≥55 oder BMI<30	205	8 (3,9)	222	6 (2,7)	1,46 [0,50; 4,29] 0,4891		1,44 [0,51; 4,09] 0,4893		0,01 [-0,02; 0,05] 0,4895	
	Osmotische Diurese	Alter<55 und BMI≥30	79	7 (8,9)	65	0 (0,0)	13,55 [0,76; 241,93] 0,0763	0,35	12,38 [0,72; 212,68] 0,0830	0,36	0,09 [0,02; 0,16] 0,0098	0,09
		Alter≥55 oder BMI<30	205	8 (3,9)	222	3 (1,4)	2,96 [0,78; 11,33] 0,1122		2,89 [0,78; 10,74] 0,1135		0,03 [-0,01; 0,06] 0,1017	

	Reduziertes intravaskuläres Volumen	Alter<55 und BMI≥30	79	1 (1,3)	65	2 (3,1)	0,40 [0,04; 4,56] 0,4633	0,0865	0,41 [0,04; 4,44] 0,4641	0,0866	-0,02 [-0,07; 0,03] 0,4659	0,1213
		Alter≥55 oder BMI<30	205	6 (2,9)	222	1 (0,5)	6,66 [0,80; 55,83] 0,0803		6,50 [0,79; 53,51] 0,0819		0,02 [0,00; 0,05] 0,0494	
DIA 3009 104Wo	weibliche Genitalin-fektionen	Alter<55 und BMI≥30	38	9 (23,7)	32	1 (3,1)	9,62 [1,15; 80,72] 0,0370	0,9268	7,58 [1,01; 56,66] 0,0485	0,8834	0,21 [0,06; 0,35] 0,0065	0,5767
		Alter≥55 oder BMI<30	96	17 (17,7)	103	2 (1,9)	10,87 [2,44; 48,43] 0,0018		9,12 [2,16; 38,44] 0,0026		0,16 [0,08; 0,24] 0,0001	
	männliche Genitalin-fektionen	Alter<55 und BMI≥30	40	3 (7,5)	33	0 (0,0)	6,25 [0,31; 125,55] 0,2310	0,6298	5,79 [0,31; 108,18] 0,2397	0,6196	0,08 [-0,02; 0,17] 0,1203	0,8332
		Alter≥55 oder BMI<30	110	7 (6,4)	118	0 (0,0)	17,17 [0,97; 304,36] 0,0526		16,09 [0,93; 278,36] 0,0562		0,06 [0,02; 0,11] 0,0095	
	Harnwegsin-fektionen	Alter<55 und BMI≥30	78	0 (0,0)	65	0 (0,0)	NA	NA	NA	NA	0,00 [-0,03; 0,03] 1,0000	0,7503
		Alter≥55 oder BMI<30	206	1 (0,5)	221	0 (0,0)	3,23 [0,13; 79,82] 0,4731		3,22 [0,13; 78,55] 0,4734		0,00 [-0,01; 0,02] 0,4687	
	Osmotische Diurese	Alter<55 und BMI≥30	78	7 (9,0)	65	0 (0,0)	13,74 [0,77; 245,35] 0,0748	0,3228	12,52 [0,73; 215,05] 0,0816	0,3348	0,09 [0,02; 0,16] 0,0096	0,0822
		Alter≥55 oder BMI<30	206	8 (3,9)	221	3 (1,4)	2,94 [0,77; 11,22] 0,1154		2,86 [0,77; 10,64] 0,1167		0,03 [-0,01; 0,06] 0,1043	

	Reduziertes intravaskuläres Volumen	Alter<55 und BMI≥30	78	1 (1,3)	65	2 (3,1)	0,41 [0,04; 4,62] 0,4698	0,1606	0,42 [0,04; 4,49] 0,4705	0,1612	-0,02 [-0,07; 0,03] 0,4714	0,1776
		Alter≥55 oder BMI<30	206	6 (2,9)	221	2 (0,9)	3,29 [0,66; 16,46] 0,1481		3,22 [0,66; 15,77] 0,1494		0,02 [-0,01; 0,05] 0,1322	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg		**Metformin + Glimepirid**							
DIA 3009 52Wo	weibliche Genitalin-fektionen	Alter<55 und BMI≥30	35	8 (22,9)	32	1 (3,1)	9,19 [1,08; 78,22] 0,0424	0,6267	7,31 [0,97; 55,29] 0,0539	0,6357	0,20 [0,05; 0,35] 0,0107	0,6526
		Alter≥55 oder BMI<30	113	29 (25,7)	103	2 (1,9)	17,43 [4,04; 75,21] 0,0001		13,22 [3,23; 54,02] 0,0003		0,24 [0,15; 0,32] <0,0001	
	männliche Genitalin-fektionen	Alter<55 und BMI≥30	32	1 (3,1)	33	0 (0,0)	3,19 [0,13; 81,25] 0,4824	0,6501	3,09 [0,13; 73,18] 0,4844	0,6444	0,03 [-0,05; 0,11] 0,4539	0,9888
		Alter≥55 oder BMI<30	98	3 (3,1)	119	0 (0,0)	8,76 [0,45; 171,65] 0,1529		8,49 [0,44; 162,44] 0,1554		0,03 [-0,01; 0,07] 0,1159	
	Harnwegsin-fektionen	Alter<55 und BMI≥30	67	4 (6,0)	65	4 (6,2)	0,97 [0,23; 4,05] 0,9647	0,4236	0,97 [0,25; 3,72] 0,9647	0,4171	0,00 [-0,08; 0,08] 0,9647	0,5489
		Alter≥55 oder BMI<30	211	11 (5,2)	222	6 (2,7)	1,98 [0,72; 5,45] 0,1863		1,93 [0,73; 5,12] 0,1874		0,03 [-0,01; 0,06] 0,1813	
	Osmotische Diurese	Alter<55 und BMI≥30	67	7 (10,4)	65	0 (0,0)	16,24 [0,91; 290,45] 0,0582	0,29	14,56 [0,85; 249,84] 0,0648	0,30	0,10 [0,03; 0,18] 0,0081	0,06
		Alter≥55 oder BMI<30	211	8 (3,8)	222	3 (1,4)	2,88 [0,75; 10,99] 0,1224		2,81 [0,75; 10,43] 0,1237		0,02 [-0,01; 0,05] 0,1099	

	Reduziertes intravaskuläres Volumen	Alter<55 und BMI≥30	67	2 (3,0)	65	2 (3,1)	0,97 [0,13; 7,09] 0,9754	0,4385	0,97 [0,14; 6,68] 0,9754	0,4343	0,00 [-0,06; 0,06] 0,9755	0,7026
		Alter≥55 oder BMI<30	211	3 (1,4)	222	1 (0,5)	3,19 [0,33; 30,89] 0,3171		3,16 [0,33; 30,11] 0,3178		0,01 [-0,01; 0,03] 0,2966	
DIA 3009 104Wo	weibliche Genitalin-fektionen	Alter<55 und BMI≥30	38	9 (23,7)	32	1 (3,1)	9,62 [1,15; 80,72] 0,0370	0,9268	7,58 [1,01; 56,66] 0,0485	0,8834	0,21 [0,06; 0,35] 0,0065	0,5767
		Alter≥55 oder BMI<30	96	17 (17,7)	103	2 (1,9)	10,87 [2,44; 48,43] 0,0018		9,12 [2,16; 38,44] 0,0026		0,16 [0,08; 0,24] 0,0001	
	männliche Genitalin-fektionen	Alter<55 und BMI≥30	40	3 (7,5)	33	0 (0,0)	6,25 [0,31; 125,55] 0,2310	0,6298	5,79 [0,31; 108,18] 0,2397	0,6196	0,08 [-0,02; 0,17] 0,1203	0,8332
		Alter≥55 oder BMI<30	110	7 (6,4)	118	0 (0,0)	17,17 [0,97; 304,36] 0,0526		16,09 [0,93; 278,36] 0,0562		0,06 [0,02; 0,11] 0,0095	
	Harnwegsin-fektionen	Alter<55 und BMI≥30	78	7 (9,0)	65	5 (7,7)	1,18 [0,36; 3,92] 0,7833	0,5154	1,17 [0,39; 3,50] 0,7835	0,5016	0,01 [-0,08; 0,10] 0,7817	0,7059
		Alter≥55 oder BMI<30	206	14 (6,8)	221	8 (3,6)	1,94 [0,80; 4,73] 0,1442		1,88 [0,80; 4,38] 0,1453		0,03 [-0,01; 0,07] 0,1409	
	Osmotische Diurese	Alter<55 und BMI≥30	78	7 (9,0)	65	0 (0,0)	13,74 [0,77; 245,35] 0,0748	0,3228	12,52 [0,73; 215,05] 0,0816	0,3348	0,09 [0,02; 0,16] 0,0096	0,0822
		Alter≥55 oder BMI<30	206	8 (3,9)	221	3 (1,4)	2,94 [0,77; 11,22] 0,1154		2,86 [0,77; 10,64] 0,1167		0,03 [-0,01; 0,06] 0,1043	

Reduziertes intravaskuläres Volumen	Alter<55 und BMI≥30	78	1 (1,3)	65	2 (3,1)	0,41 [0,04; 4,62] 0,4698	0,1606	0,42 [0,04; 4,49] 0,4705	0,1612	-0,02 [-0,07; 0,03] 0,4714	0,1776
	Alter≥55 oder BMI<30	206	6 (2,9)	221	2 (0,9)	3,29 [0,66; 16,46] 0,1481		3,22 [0,66; 15,77] 0,1494		0,02 [-0,01; 0,05] 0,1322	

KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; ° eigene Berechnung; Patienten, deren UE vor Woche 52 bzw. 104 eintrat, wurden nur gezählt, falls das Ereignis vor dem Zeitpunkt einer gegebenenfalls verabreichten Notfallmedikation stattfand (Prior to rescue medication); bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse sind die Hypoglykämien eingeschlossen; NA: not applicable

In der Studie **DIA3009** ergeben sich bei Betrachtung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses“ keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Faktor „Alter und BMI“. Es zeigen sich zwar in Hinblick auf den Endpunkt „Reduziertes intravaskuläres Volumen “ statistisch signifikante Interaktionstests. Diese sind allerdings unter Anbetracht der Tatsache, dass hier die Fallzahlen sehr gering sind, als nicht fazitrelevant zu erachten.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Region (Glimepirid-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Glimepirid**					
			OR [95%-KI] p-Wert	**Interaktion p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**
DIA3009 104Wo	alle UE	Europa	0,88 [0,53; 1,47] 0,6354	0,0810	0,94 [0,74; 1,20] 0,6361	0,1386	-0,03 [-0,16; 0,10] 0,6352	0,0539
		Nordamerika	2,08 [1,03; 4,18] 0,0406		1,18 [1,01; 1,38] 0,0421		0,13 [0,01; 0,25] 0,0371	
		Mittel-/ und Südamerika	10,00 [0,85; 117,02] 0,0665		2,00 [0,93; 4,30] 0,0762		0,44 [0,06; 0,83] 0,0233	
		andere	1,03 [0,44; 2,41] 0,9505		1,01 [0,84; 1,21] 0,9505		0,00 [-0,14; 0,15] 0,9505	
DIA3009 104Wo	schwerwiegende UE	Europa	0,57 [0,22; 1,48] 0,2478	0,3537	0,60 [0,25; 1,44] 0,2501	0,3580	-0,04 [-0,11; 0,03] 0,2361	0,5223
		Nordamerika	1,13 [0,36; 3,49] 0,8353		1,12 [0,39; 3,20] 0,8353		0,01 [-0,06; 0,08] 0,8350	
		Mittel-/ und Südamerika	NA		NA		0,00 [-0,19; 0,19] 1,0000	
		andere	1,90 [0,45; 7,96] 0,3798		1,82 [0,48; 6,95] 0,3823		0,04 [-0,05; 0,13] 0,3655	
DIA3009 104Wo	UE, die zum Studienabbruch führten	Europa	1,11 [0,31; 3,94] 0,8705	0,8485	1,11 [0,33; 3,72] 0,8705	0,8520	0,00 [-0,05; 0,06] 0,8707	0,7985
		Nordamerika	1,10 [0,38; 3,18] 0,8546		1,10 [0,41; 2,90] 0,8546		0,01 [-0,07; 0,08] 0,8544	
		Mittel-/ und Südamerika	0,30 [0,01; 8,35] 0,4766		0,33 [0,02; 7,24] 0,4842		-0,11 [-0,37; 0,15] 0,4010	
		andere	0,67 [0,14; 3,11] 0,6057		0,68 [0,16; 2,92] 0,6061		-0,02 [-0,10; 0,06] 0,6063	

			Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Glimepirid					
			OR [95%-KI] p-Wert	**Interaktion p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**
DIA3009 104Wo	alle UE	Europa	1,29 [0,76; 2,17] 0,3431	0,3049	1,11 [0,89; 1,39] 0,3416	0,3537	0,06 [-0,07; 0,19] 0,3412	0,0773
		Nordamerika	1,82 [0,92; 3,60] 0,0838		1,15 [0,98; 1,36] 0,0862		0,11 [-0,01; 0,23] 0,0805	
		Mittel-/ und Südamerika	18,33 [0,81; 416,04] 0,0678		2,08 [1,03; 4,23] 0,0422		0,56 [0,20; 0,91] 0,0019	
		andere	2,25 [0,83; 6,10] 0,1103		1,14 [0,97; 1,33] 0,1121		0,11 [-0,02; 0,24] 0,1038	
DIA3009 104Wo	schwerwiegende UE	Europa	0,68 [0,27; 1,71] 0,4160	0,4632	0,71 [0,30; 1,64] 0,4174	0,6442	-0,03 [-0,10; 0,04] 0,4082	0,6442
		Nordamerika	0,78 [0,23; 2,65] 0,6889		0,79 [0,25; 2,50] 0,6890		-0,01 [-0,08; 0,05] 0,6890	
		Mittel-/ und Südamerika	NA		1,00 [0,80; 1,26] 1,0000		0,00 [-0,22; 0,22] 1,0000	
		andere	1,97 [0,47; 8,24] 0,3555		1,88 [0,49; 7,16] 0,3580		0,04 [-0,05; 0,13] 0,3419	
DIA3009 104Wo	UE, die zum Studienabbruch führten	Europa	2,97 [1,01; 8,72] 0,0477	0,5289	2,75 [1,00; 7,57] 0,0497	0,5324	0,07 [0,00; 0,14] 0,0436	0,5141
		Nordamerika	1,24 [0,44; 3,48] 0,6807		1,22 [0,47; 3,14] 0,6809		0,02 [-0,06; 0,10] 0,6794	
		Mittel-/ und Südamerika	0,38 [0,01; 10,74] 0,5687		0,42 [0,02; 8,91] 0,5687		-0,11 [-0,39; 0,17] 0,4329	
		andere	1,45 [0,39; 5,41] 0,5816		1,41 [0,42; 4,74] 0,5824		0,03 [-0,07; 0,12] 0,5776	

Repeated-Measures-Modell; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° p-Wert aus Q-Statistik; NA: not applicable.

In der Studie **DIA3009** (Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Glimepirid nach 104 Wochen) zeigt sich lediglich beim Endpunkt Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse eine signifikante Interaktion bezüglich des Faktors Region (p=0,0810). Dies ist durch eine höhere Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen unter Therapie mit Metformin+Canagliflozin 100 mg vs. Metformin+Glimepirid in der Region Nordamerika (p=0,0406) zu erklären. Im Hinblick auf die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Zahl der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, zeigen sich keine statistisch signifikanten Interaktionen. Im Vergleich Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin+Glimepirid ergeben sich keine signifikanten Interaktionseffekte durch die Region in Hinblick auf die Endpunkte Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Zahl der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten.

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel, stratifiziert nach Region (Sitagliptin-Vergleich)

Studie	**Endpunkt**	**Region**	**Metformin + Canagliflozin 100 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg**					
			OR [95%-KI] p-Wert	**Interaktion p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**
DIA3006 52Wo	alle UE	Europa	0,98 [0,59; 1,61] 0,9259	0,05	0,99 [0,79; 1,24] 0,9259	0,12	-0,01 [-0,13; 0,12] 0,9259	0,06
		Nordamerika	2,04 [1,13; 3,71] 0,0187		1,17 [1,03; 1,33] 0,0179		0,12 [0,02; 0,22] 0,0157	
		Mittel-/ und Südamerika	1,45 [0,62; 3,35] 0,3890		1,09 [0,90; 1,32] 0,3871		0,06 [-0,08; 0,21] 0,3848	
		andere	3,77 [1,53; 9,28] 0,0039		1,68 [1,15; 2,45] 0,0073		0,31 [0,11; 0,50] 0,0022	
DIA3006 52Wo	schwerwiegende UE	Europa	0,34 [0,09; 1,33] 0,1224	0,13	0,36 [0,10; 1,33] 0,1247	0,13	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,1087	0,11
		Nordamerika	2,95 [0,77; 11,36] 0,1162		2,83 [0,77; 10,44] 0,1183		0,04 [-0,01; 0,09] 0,1039	
		Mittel-/ und Südamerika	2,17 [0,19; 24,55] 0,5316		2,13 [0,20; 22,91] 0,5323		0,02 [-0,04; 0,07] 0,5259	
		andere	0,52 [0,08; 3,31] 0,4923		0,54 [0,10; 3,10] 0,4931		-0,03 [-0,13; 0,06] 0,4970	
DIA3006 52Wo	UE, die zum Studienabbruch	Europa	0,96 [0,30; 3,06] 0,9432	0,72	0,96 [0,32; 2,90] 0,9432	0,73	-0,00 [-0,06; 0,05] 0,9432	0,66

	führten	Nordamerika	2,21 [0,74; 6,66] 0,1570		2,12 [0,75; 6,04] 0,1588		0,04 [-0,01; 0,10] 0,1504	
		Mittel-/ und Südamerika	2,17 [0,19; 24,55] 0,5316		2,13 [0,20; 22,91] 0,5323		0,02 [-0,04; 0,07] 0,5259	
		andere	0,81 [0,05; 13,41] 0,8846		0,82 [0,05; 12,64] 0,8846		-0,00 [-0,07; 0,06] 0,8855	
			Metformin + Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg					
			OR [95%-KI] p-Wert	**Interaktion p-Wert**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**	**RD [95%-KI] p-Wert**	**Interaktion p-Wert**
DIA3006 52Wo	alle UE	Europa	0,81 [0,49; 1,33] 0,4005	0,30	0,90 [0,71; 1,14] 0,4005	0,34	-0,05 [-0,18; 0,07] 0,3996	0,29
		Nordamerika	0,97 [0,57; 1,65] 0,9098		0,99 [0,85; 1,15] 0,9098		-0,01 [-0,11; 0,10] 0,9098	
		Mittel-/ und Südamerika	0,90 [0,40; 2,03] 0,7941		0,97 [0,78; 1,21] 0,7949		-0,02 [-0,18; 0,14] 0,7945	
		andere	2,04 [0,89; 4,65] 0,0910		1,39 [0,93; 2,07] 0,1059		0,17 [-0,02; 0,37] 0,0857	
DIA3006 52Wo	schwerwiegende UE	Europa	0,46 [0,13; 1,56] 0,2096	0,48	0,47 [0,15; 1,53] 0,2113	0,49	-0,03 [-0,09; 0,02] 0,2024	0,41
		Nordamerika	1,83 [0,43; 7,81] 0,4155		1,80 [0,44; 7,36] 0,4161		0,02 [-0,02; 0,06] 0,4132	
		Mittel-/ und Südamerika	1,23 [0,08; 20,16] 0,8843		1,23 [0,08; 19,15] 0,8843		0,00 [-0,04; 0,05] 0,8852	

		andere	0,46 [0,07; 2,87] 0,4033		0,48 [0,08; 2,72] 0,4040		-0,04 [-0,13; 0,06] 0,4176	
DIA3006 52Wo	UE, die zum Studienabbruch führten	Europa	0,30 [0,06; 1,54] 0,1502	0,36	0,32 [0,06; 1,53] 0,1524	0,37	-0,03 [-0,08; 0,01] 0,1327	0,35
		Nordamerika	1,54 [0,48; 4,97] 0,4724		1,51 [0,49; 4,63] 0,4728		0,02 [-0,03; 0,07] 0,4722	
		Mittel-/ und Südamerika	2,51 [0,22; 28,47] 0,4577		2,45 [0,23; 26,31] 0,4586		0,02 [-0,04; 0,08] 0,4607	
		andere	0,71 [0,04; 11,68] 0,8100		0,71 [0,05; 11,08] 0,8099		-0,01 [-0,07; 0,05] 0,8141	

Repeated-Measures-Modell; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; ° p-Wert aus Q-Statistik

In der Studie **DIA3006** (Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg bzw. 300 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg nach 52 Wochen) zeigte sich unter Therapie mit Metformin+Canagliflozin 100 mg beim Endpunkt Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich des Faktors Region (p=0,05). Dies ist dardurch zu erklären, dass unter Therapie mit Metformin+Canagliflozin 100 mg in Nordamerika und im Rest der Welt eine höhere Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen zu beobachten ist als unter Behandlung mit Metformin+Sitatliptin 100 mg. Auch beim Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich in der Behandlungsgruppe Metformin+Canagliflozin 100 mg ein statistisch signifikanter Interaktionstest bezüglich des Faktors Region (p=0,13). Da sich in den einzelnen Regionen jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Metformin+Canagliflozin 100mg vs. Metformin+Sitagliptin 100 mg) ergeben, wird dieser Interaktionstest als nicht fazitrelevant erachtet. Im Hinblick auf den Endpunkt Zahl der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, ergeben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen unter Therapie mit Metformin+Canagliflozin 100 mg. Im Vergleich Metformin+Canagliflozin 300 mg vs. Metformin + Sitagliptin 100 mg zeigen sich keine signifikanten Interaktionseffekte durch die Region in Hinblick auf die Endpunkte Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Zahl der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten.

Auf Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses stratifiziert nach der Region wurde verzichtet, da diese aufgrund von niedrigen Fallzahlen als nicht sinnvoll erachtet wurden.

4.3.1.3.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Subgruppenanalysen zu den Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus den Studien DIA3009 und DIA3006, operationalisiert mit dem SF-36v2, dem IWQOL-Lite und dem EQ-5D lagen zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Dossiers nicht vor.

4.3.1.3.5 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.

Analysemethoden DIA3009

Die Studienpopulation der Studie DIA3009 umfasst in ihrer Gesamtheit eine größere Patientenpopulation, als die Zielpopulation, die durch die Zulassung abgedeckt ist. Die Patienten der Studie DIA3009 im Glimepirid-Arm konnten Dosierungen erhalten, die in Deutschland nicht zugelassen sind. Um den Zulassungsangaben und somit den Voraussetzungen für die Nutzenbewertung in Deutschland gerecht zu werden, wurde die Zielpopulation entsprechend aus der Studienpopulation extrahiert und wird für alle weiteren Analysen verwendet. Es wurden verschiedene Methoden zur Verwendung der Patientendaten in der Zielpopulation angewandt (siehe Abschnitt 4.2.5.1).

Analysemethoden DIA3006

Für die Studie DIA3006 werden keine gesonderten Analysen für eine Zielpopulation dargestellt, da über 80% der Studienpopulation der Zielpopulation entsprechen und somit die Studienpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Mortalität – RCT

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse **keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt Gesamtmortalität** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten 0,0%; Glimepirid 0,3%; OR [95%-KI]: 0,34 [0,01;8,27] 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten 1,1%; Glimepirid 0,3%; OR [95%-KI]: 3,04 [0,31;29,43]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten 0,7%; Glimepirid 0,3%; OR [95%-KI]: 2,07 [0,19;22,99] 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten 0,7%; Glimepirid 0,3%; OR [95%-KI]: 2,07 [0,19;22,99]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergaben sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt Gesamtmortalität** zwischen der Metformin+Canagliflozin- und der

Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten 0%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 0,3%; OR [95%-KI]: 0,33 [0,01;8,14]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg 0,3%; Sitagliptin 0,3%; OR [95%-KI]: 1,00 [0,06;16,00]). Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Die Anzahl der Todesfälle in den Studien DIA3009 und DIA3006 war sehr gering. Die statistische Aussagekraft bei einer so geringen Anzahl zu gering, um einen relevanten Effekt nachweisen zu können. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Morbidität – RCT

Hypoglykämien – RCT

Alle Hypoglykämien

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt alle Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 7,0%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 37,1%; OR [95%-KI]: 0,13 [0,08;0,22]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 9,5%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 38,8%; OR [95%-KI]: 0,17 [0,10;0,26]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 8,3%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 37,1%; OR [95%-KI]: 0,15 [0,09;0,25]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 11,2%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 38,8%; OR [95%-KI]: 0,20 [0,13;0,31]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt alle Hypoglykämien ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl die Interaktionstests vereinzelt p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergaben sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt alle Hypoglykämien** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten 8,4%; Sitagliptin, Anzahl der betroffenen Patienten 6,6%; OR [95%-KI]: 1,31 [0,75;2,27]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen

der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 8,7%; Sitagliptin, Anzahl der betroffenen Patienten 6,6%; OR [95%-KI]: 1,36 [0,78;2,35]). Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt alle Hypoglykämien ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

Schwere Hypoglykämien

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der schweren Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 0,4%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 3,1%; OR [95%-KI]: 0,11 [0,01;0,86]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 0,7%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 3,5%; OR [95%-KI]: 0,20 [0,04;0,90]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 Wochen zeigten die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe einen Vorteil für Canagliflozin, dieser Trend erreichte jedoch, bis auf die RD im Rahmen der Sensitivitätsanalyse, keine statistische Signifikanz. Nach 104 Wochen wurde das Signifikanzniveau von p<0,05 in allen Analysen erreicht. Für beide Zeitpunkte gab es bei der 300 mg Canagliflozin Gruppe keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD, mit Ausnahme der RD der Sensitivitätsanalyse nach 52 Wochen (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 1,1%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 3,1%; OR [95%-KI]: 0,34 [0,09;1,26]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 0,4%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 3,5%; OR [95%-KI]: 0,10 [0,01;0,79]).

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl die Interaktionstests vereinzelt p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergaben sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt Anzahl der schweren Hypoglykämien** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten 0,3%; Sitagliptin, Anzahl der betroffenen Patienten 0,3%; OR [95%-KI]: 0,99 [0,06;15,92]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen

der Effektrichtung der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 0%; Sitagliptin, Anzahl der betroffenen Patienten 0,3%; OR [95%-KI]: 0,33 [0,01;8,14]). Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

Symptomatische Hypoglykämien

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt der symptomatischen Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 4,6%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 31,8%; OR [95%-KI]: 0,10 [0,06;0,19]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 6,3%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 34,3%; OR [95%-KI]: 0,13 [0,08;0,22]) Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 5,4%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 31,8%; OR [95%-KI]: 0,12 [0,07;0,22]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 6,1%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 34,3%; OR [95%-KI]: 0,13 [0,07;0,22]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl die Interaktionstests vereinzelt p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergaben sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt Anzahl der symptomatischen Hypoglykämien** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten 4,3%; Sitagliptin, Anzahl der betroffenen Patienten 5,2%; OR [95%-KI]: 0,83 [0,42;1,64]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 5,2%; Sitagliptin, Anzahl der betroffenen Patienten 5,2%; OR [95%-KI]: 0,99 [0,52;1,91]). Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre) das Geschlecht oder die Region.

Symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 2,8%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 24,5%; OR [95%-KI]: 0,09 [0,04;0,19]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 3,5%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 28,7%; OR [95%-KI]: 0,09 [0,05;0,18]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 2,2%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 24,5%; OR [95%-KI]: 0,07 [0,03;0,16]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 2,5%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 28,7%; OR [95%-KI]: 0,06 [0,03;0,14]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl die Interaktionstests vereinzelt p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen. Es ergab sich jedoch ein **Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region** für den Vergleich Metformin+Canagliflozin gegenüber Metformin+Glimepirid. Dies ist dadurch zu erklären, dass der Effekt in den Regionen Mittel-/ und Südamerika nicht signifikant war.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergaben sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede der Anzahl der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten 2,7%; Sitagliptin, Anzahl der betroffenen Patienten 2,5%; OR [95%-KI]: 1,10 [0,44;2,75]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 3,3%; Sitagliptin, Anzahl der betroffenen Patienten 2,5%; OR [95%-KI]: 1,34 [0,56;3,21]). Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre) das Geschlecht oder die Region.

Adressierung unterschiedlichen Therapiestrategien:

Im Rahmen der Studie DIA3009 wurde die Glimepirid Dosis im Behandlungsverlauf in Abhängigkeit der gemessenen Blutzuckerwerte angepasst (Auftitration wenn ≥50% der nüchtern SMBG Messungen [min. 3 Messungen empfohlen] >110 mg/dl [6 mmol/l] in den 2 Wochen vor einer Visite gemessen wurden und in diesem Zeitraum keine Hypoglykämien aufgetreten sind, die nach Meinung des Prüfarztes eine Auftitration ausgeschlossen hätten), wohingegen die Canagliflozin Dosis konstant gehalten wurde. Ein analoges Studiendesign wurde vom IQWiG in den vorangegangenen Dossierbewertungen zu Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin kritisiert (IQWiG, 2012; IQWiG, 2013a; IQWiG, 2013b; IQWiG, 2013c). Das Institut führte aus, dass aufgrund der Studienanlage nicht nur ein Vergleich der zu bewertenden Arzneimittel gegen Glimepirid sondern auch ein Vergleich von zwei unterschiedlichen Therapiestrategien durchgeführt wurde (IQWiG, 2012; IQWiG, 2013a; IQWiG, 2013b; IQWiG, 2013c). Das IQWiG wies darauf hin, dass der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung korrespondiere, dass also der Großteil der Hypoglykämien während der anfänglichen Titrationsphase von Glimepirid zu beobachten sei. Der zeitliche Verlauf des Glimepirid-Effektes auf den Blutzucker weist typischerweise eine anfängliche starke HbA_{1c}-Senkung gefolgt von einem graduellen Wirkungsverlust mit entsprechendem langsamen Wiederanstieg des Blutzuckerwertes auf (der sogenannte J-Kurven Effekt) (AkdÄ, 2009). Dieser Verlauf wurde z.B. auch in den Studien zu Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin beobachtet (IQWiG, 2012; IQWiG, 2013a; IQWiG, 2013b; IQWiG, 2013c). Weiterhin zeigten diese Studien eine anfänglich stärkere Wirksamkeit von Glimepirid im Vergleich zu dem jeweils betrachteten Arzneimittel. Im Fall von Sitagliptin näherten sich die gemessenen HbA_{1c}-Werte jedoch nach der anfänglichen stärkeren Senkung unter Glimepirid nach Woche 24 aneinander an und waren bei Woche 30 nahezu identisch. In der Dossierbewertung zu Sitagliptin führt das IQWiG (IQWiG, 2013a) dementsprechend aus, dass trotz einer initial stärkeren Blutzuckersenkung unter Glimepirid ein weitgehend einheitliches Bild der HbA_{1c}-Verläufe zu beobachten sei und das es weiterhin keine Hinweise gebe, dass sich die potentiell unterschiedlichen Therapiestrategien erheblich auf die Ergebnisse ausgewirkt haben. Dies lässt sich auch für Canagliflozin nachweisen.

Die Studie DIA3009 zeigte eine stärkere anfängliche Blutzuckersenkung von Glimepirid im Vergleich zu Canagliflozin in den 100 mg und 300 mg/Tag Dosierungen, mit einem maximalen Unterschied nach einer Behandlungszeit von 18 Wochen (Abbildung 4-3). Wie im Falle von Sitagliptin zeigt sich auch für Canagliflozin eine gleichmäßige HbA_{1c}-Senkung, so dass sich keine Hinweise auf einen erheblichen Einfluss der unterschiedlichen Therapiestrategien ergeben (Abbildung 4-4). Weiterhin wurde die Anzahl der während der Studie DIA3009 beobachteten dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien pro

teilnehmenden Patienten für Canagliflozin in 100 mg und 300 mg/Tag Dosierungen sowie für Glimepirid ausgewertet (Abbildung 4-6). Die Analyse zeigte, dass über die zweijährige Gesamtbehandlungsdauer der Studie die Hypoglykämierate unter Glimepirid wesentlich höher war als unter Canagliflozin (~8,1 mal höher im Vergleich zu 100 mg Canagliflozin und ~27,6 mal höher im Vergleich zu 300 mg Canagliflozin). Die höhere Hypoglykämierate unter Glimepirid im Kurz- wie im Langezeitverlauf ist somit nicht auf den J-Kurven Effekt zurück zu führen, sondern beruht auf dem kontinuierlich bestehenden hohen Hypoglykämie-Potential von Glimepirid. Zudem ist die Hypoglykämierate bei hohen Glimepirid Dosierungen nicht höher als bei niedrigen Dosierungen (siehe Abbildung 4-6). Auch aus dieser Analyse ergeben sich keine Hinweise auf einen Einfluss potentiell unterschiedlicher Therapiestrategien.

Weiterhin traten schwere Hypoglykämien unter Glimepirid deutlich häufiger auf als in den Canagliflozin Therapiearmen. In den Canagliflozin Therapiearmen traten schwere Hypoglykämien lediglich in den ersten 5 Monaten auf. Bei Glimepirid treten schwere Hypoglykämien hingegen während des gesamten Therapieverlaufes bis Woche 104 auf (Abbildung 4-8). Dies bestätigt ebenfalls den fehlenden Einfluss der potentiell unterschiedlichen Therapiestrategien auf das Hypoglykämierisiko.

Adressierung des Glimepirid-Titrationsschemas in der Studie DIA3009

Laut der deutschen Fachinformation von Glimepirid beträgt die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1 – 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

In der Studie DIA3009 betrug die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag. Anschließend konnte Glimepirid auf 2 mg pro Tag erhöht werden. Falls die Stoffwechseleinstellung nicht zufriedenstellend war, wurde die Dosis in 2 mg-Schritten weiter erhöht (4 mg, 6 mg, 8 mg). Das Titrationsschema von Glimepirid (1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg) verzerrt das Ergebnis nicht und entspricht der vom G-BA in der Nutzenbewertung von Vildagliptin als zulassungskonform bestätigten Gabe. Patienten, die mehr als 6 mg Glimepirid erhielten wurden in der Primären Analyse und in der Sensitivitätsanalyse (siehe Analysemethoden in Abschnitt 4.2.5.1) ausgeschlossen.

Vor diesem Hintergrund wurde eine Kaplan-Meier Kurve für die deutsche Zielpopulation (Primäre Analyse) erstellt. In dieser Kurve wird die Zeit bis zur ersten Hypoglykämie in Relation zur Glimepirid Dosis dargestellt (Abbildung 4-7). Es zeigt sich, dass ein Großteil der Patienten im Level 1 bzw. 2 (entspricht 1 bzw. 2 mg Glimepirid) die erste Hypoglykämie erfahren. Der zeitliche Verlauf der Hypoglykämieraten in Abbildung 4-6verdeutlicht jedoch, dass die Dosiserhöhung in 1 mg und 2 mg-Schritten in Studie DIA3009 keinen Einfluss auf das Hypoglykämierisiko hat. Insbesondere die Auftitrierung von Glimepirid in 2 mg Schritten auf Level 3 (4 mg) und Level 4 (6 mg) in der Studie DIA3009 führt nicht zu erhöhten

Hypoglykämieraten. In der Studie DIA3009 zeigt sich kein Hinweis auf einen erheblichen Einfluss durch den Titrationsschritt von Level 2 nach Level 3 und von Level 3 nach Level 4 auf die erhöhte Hypoglykämierate unter Glimepirid. Darüber hinaus wurde die Auftitrierung in 2 mg-Schritten vom G-BA bereits in seinem Beschluss über die Nutzenbewertung von Vildagliptin als zulassungskonform bestätigt (G-BA, 2013c).

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) – RCT

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe. Nach 104 Wochen zeigte sich jedoch für den **Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle ein statistisch signifikanter Vorteil** der Canagliflozin (100 mg)-Gruppe gegenüber der Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse [%]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -0,8; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,83; MWD [95%-KI]: 0,03 [-0,10;0,16]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -0,58; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,34; MWD [95%-KI]: -0,24 [-0,41;-0,07]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden.

Bei der Primären Analyse entsprachen die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse [%]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -0,94; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,83; MWD [95%-KI]: -0,10 [-0,23;0,03]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -0,65; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,34; MWD [95%-KI]: -0,32 [-0,49;-0,14]). Nach 104 Wochen zeigte sich also auch hier ein statitisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin. Bei einer Dosierung mit 300 mg Canagliflozin konnte bereits nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil in der Unterstützenden Analyse detektiert werden. Bei Betrachtung der Sensitivitätsanalyse zeigte sich allerdings, dass die 300 mg-Canagliflozin-Gruppe nach 104 Wochen nur einen nummerischen, keinen statistisch signifikanten Vorteil für Canagliflozin in Kombination mit Metformin hat.

Für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests für Alter sowie Geschlecht p-Werte unter 0,2 bzw. 0,05 zeigen ist aufgrund von inkonsistenten Ergebnissen in den Subgruppen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen. Es ergab sich jedoch ein **Hinweis** auf eine **Effektmodifikation durch die Region** für den Vergleich Metformin+Canagliflozin 100 mg gegenüber Metformin+Glimepirid.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (Werte in [%]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -0,72; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,72; MWD [95%-KI]: 0,00 [-0,14;0,14]). Für die 300 mg Canagliflozin-Gruppe wurde **ein statistisch signifikanter Vorteil** gegenüber Sitagliptin gefunden (Werte in [%]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -0,88; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,72; MWD [95%-KI]: -0,16 [-0,3;-0,02]).

Für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre) das Geschlecht oder die Region. Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 erreichten verfehlten die Gruppenvergleiche das Signifikanz-Niveau. Es ist somit nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien – RCT

HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische Hypoglykämie

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <6,5%** (bei einem Ausgangs-HbA1c ≥7%) **ohne symptomatische Hypoglykämien erreichten einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 23,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 15,4%; OR [95%-KI]: 1,72 [1,12;2,63]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 18,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 10,4%; OR [95%-KI]: 1,96 [1,20;3,19]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch nur für 104 Wochen in der Unterstützenden Analyse das Signifikanz-Niveau erreichten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe, mit Ausnahme des statistisch signifikanten Unterschiedes nach 52 Wochen in der Unterstützenden Analyse (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 25,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 15,4%; OR [95%-KI]: 1,87 [1,23;2,86]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 22,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 10,4%; OR [95%-KI]: 2,56 [1,59;4,12]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch bei 104 Wochen in der Unterstützenden Analyse das Signifikanz-Niveau verfehlten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes von <6,5% ohne Hypoglykämien ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg),

sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen zeigte sich für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <6,5%** (bei einem Ausgangs-HbA1c ≥7%) **ohne symptomatische Hypoglykämien erreichten keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin- (in beiden Dosierungen, 100 mg und 300 mg) und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 20,3%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 23,2%; OR [95%-KI]: 0,84 [0,59;1,20]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 25,6%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 23,2%; OR [95%-KI]: 1,14 [0,81;1,60]). Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes von <6,5% ohne Hypoglykämien ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

<u>HbA_{1c}<7,0% ohne symptomatische Hypoglykämie</u>

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <7,0%** (bei einem Ausgangs HbA_{1c}-Wert von ≥7%) **ohne symptomatische Hypoglykämien erreichten einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 51,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 30,7%; OR [95%-KI]: 2,35 [1,67;3,32]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 38,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 19,6%; OR [95%-KI]: 2,58 [1,76;3,77]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch bei 104 Wochen in der Sensitivitätsanalyse das Signifikanz-Niveau verfehlten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD, mit Ausnahme eines statistisch signifikanten Unterschiedes der RD nach 104 Wochen.

Die Ergebnisse der Primären Analyse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 54,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 30,7%; OR [95%-KI]: 2,73 [1,93;3,86]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 43,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 19,6%; OR [95%-KI]: 3,19 [2,19;4,66]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes von <7,0% ohne Hypoglykämien (bei einem Ausgangs HbA_{1c}-Wert von ≥7%) ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante**

Modifikation durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen zeigte sich für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <7,0%** (bei einem Ausgangs HbA_{1c}-Wert von ≥7%) **ohne symptomatische Hypoglykämien erreichten keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin- (in beiden Dosierungen, 100 mg und 300 mg) und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 34,9%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 41,0%; OR [95%-KI]: 0,77 [0,56;1,06]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 48,1%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 41,0%; OR [95%-KI]: 1,33 [0,97;1,83]). Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes von <7,0% ohne Hypoglykämien (bei einem Ausgangs HbA_{1c}-Wert von ≥7%) ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region. Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von inkonsistenten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

<u>HbA_{1c}<6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie</u>

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreichten einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 24,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 15,7%; OR [95%-KI]: 1,70 [1,12;2,60]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 19,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten 10,4%; OR [95%-KI]: 2,10 [1.29, 3.40]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch nur für 104 Wochen in der Unterstützenden Analyse das Signifikanz-Niveau erreichten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD. Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 25,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 15,7%; OR [95%-KI]: 1,86 [1,22;2,83]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 23,9%; Glimepirid, Anzahl Patienten 10,4%; OR [95%-KI]: 2,72 [1,69;4,37]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch bei 104 Wochen in der Unterstützenden Analyse das Signifikanz-Niveau erreichten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes von <6,5% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten bzw. inkonsistenten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

HbA_{1c}<7,0% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämie

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <7,0% (bei einem Ausgangs HbA_{1c}-Wert von ≥7%) ohne symptomatische und dokumentiert Hypoglykämien erreichten einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 51,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 33,6%; OR [95%-KI]: 2,12 [1,51; 2,99]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 40,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 21,1%; OR [95%-KI]: 2,50 [1,72; 3,64]). In der Unterstützenden Analyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. In der Sensitivitäsanalyse war der Unterschied zwischen den Gurppen nicht signifikant. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD. Die Ergebnisse der Primären Analyse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 55,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 33,6%; OR [95%-KI]: 2,43 [1,72; 3,42]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 45,3%; Glimepirid, Anzahl Patienten 21,1%; OR [95%-KI]: 3,10 [2,14; 4,50]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, jedoch wurde das Signifikanzniveau nach 52 Wochen in der Sensitivitätsanalyse nicht erricht. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Erreichen eines HbA_{1c}-Wertes von <7% ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten bzw. inkonsistenten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Gewichtsveränderung – RCT

Gewichtsveränderung

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Gewichtsveränderung einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse [kg]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -3,8; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,18; MWD [95%-KI]: -4,98 [-5,70;-4,26]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -3,42; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,3; MWD [95%-KI]: -4,72 [-5,63;-3,80]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse [kg]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -4,05; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,18; MWD [95%-KI]: -5,23 [-5,96;-4,50]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,66; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,3; MWD [95%-KI]: -4,95 [-5,88;-4,023]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden.

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen. Es ergab sich jedoch ein **Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region** mit einer größeren Gewichtsreduktion in Europa sowie Mittel-/ und Südamerika.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **Gewichtsveränderung einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (Werte in [kg], 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -3,16; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -1,0; MWD [95%-KI]: -2,16 [-2,73;-1,59]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Werte in [kg], 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,54; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -1,0; MWD [95%-KI]: -2,54 [-3,11;-1,97]).

Für den Endpunkt Gewichtsveränderungen ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region. Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von inkonsistenten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

≥ 10% Gewichtsverlust

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust ≥10% erreichten, einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 8,9%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 0,7%; OR [95%-KI]: 13,52 [3,17;57,66]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 8,2%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 0,4%; OR [95%-KI]: 24,78 [3,32;184,77]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe, Anzahl Patienten: 9,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 0,7%; OR [95%-KI]: 13,84 [3,25;59,04]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 9,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 0,4%; OR [95%-KI]: 27,79 [3,74;206,58]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Gewichtsverlust ≥10% ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust ≥10% erreichten, einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 6,8%; Sitagliptin, Anzahl Patienten: 1,7%; OR [95%-KI]: 4,26 [1,73;10,53]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 8,6%; Sitagliptin, Anzahl Patienten: 1,7%; OR [95%-KI]: 5,47 [2,25;13,27]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Gewichtsverlust ≥10% ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

≥ 5% Gewichtsverlust

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust ≥5% erreichten, einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der

Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 34,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 3,9%; OR [95%-KI]: 13,02 [6,79;24,97]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 32,6%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 4,6%; OR [95%-KI]: 9,94 [5,40;18,30]). Die Effektrichtung der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprach der Effektrichtung der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 42,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 3,9%; OR [95%-KI]: 17,99 [9,41;34,42]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 35,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 4,6%; OR [95%-KI]: 11,31 [6,15;20,79]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Gewichtsverlust ≥5% ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust ≥5% erreichten, einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 31,5%; Sitagliptin, Anzahl Patienten: 12,1%; OR [95%-KI]: 3,33 [2,26;4,90]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 36,4%; Sitagliptin, Anzahl Patienten: 12,1%; OR [95%-KI]: 4,14 [2,82;6,08]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Gewichtsverlust ≥10% ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

Blutdruck – RCT

Systolischer Blutdruck

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt systolischer Blutdruck einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse [mmHG]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -2,88; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 0,42; MWD [95%-KI]: -3,30 [-5,59;-1,01]). Nach 52 Wochen zeigt sich ein Vorteil für Canagliflozin, der jedoch nicht statistisch signifikant war (Primäre Analyse [mmHG]; Veränderung adj. MW: -3,84; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -1,86; MWD [95%-

KI]: -1,98 [-4,04;0,078]). Bei einer Gabe von 300 mg Canagliflozin im Vergleich zu Glimepirid ergab sich nach 52 und 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin (Primäre Analyse [mmHG]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -5,61; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -1,86; MWD [95%-KI]: -3,75 [-5,85;-1,65]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,42; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 0,42; MWD [95%-KI]: -3,84 [-6,17;-1,51]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, wobei die Unterschiede in der Unterstützenden Analyse durchweg signifikant waren und in der Sensitivitätsanalyse für 52 Wochen mit 100 mg Canagliflozin das Signifikanz-Kriterium verfehlten.

Für den Endpunkt systolischer Blutdruck ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²), sowie die Region. Es ergab sich jedoch ein **Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht.** Bei Betrachtung der Subgruppen zeigen sich jeweils nur bei den Männern statistisch signifikante Veränderungen zugunsten der Patienten, die mit Metformin+Canagliflozin behandelt wurden.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des **systolischen Blutdrucks einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (Werte in [mmHG], 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -2,99; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,1; MWD [95%-KI]: -2,89 [-4,58;-1,2]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Werte in [mmHG], 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,99; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,1; MWD [95%-KI]: -3,9 [-5,59;-2,21]).

Für den Endpunkt systolischer Blutdruck ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region. Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten Ergebnissen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Diastolischer Blutdruck

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt diastolischer Blutdruck keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse [mmHG]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -1,87; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -1,27; MWD [95%-KI]: -0,60 [-1,92;0,72]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -1,74; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,56; MWD [95%-KI]: -1,18 [-2,69;-

0,32]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden.

Nach 52 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **diastolischer Blutdruck einen statistisch signifikanten Vorteil** der Metformin+Canagliflozin (300 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe. Nach 104 Wochen verfehlte der Gruppenunterschied das Signifikanz-Niveau jedoch knapp (Primäre Analyse [mmHG]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,03; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -1,27; MWD [95%-KI]: -1,76 [-3,10;-0,42]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -2,03; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,56; MWD [95%-KI]: -1,47 [-3,01;-0,07]). Im Rahmen der Unterstützenden Analyse wurden für 52 und 104 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gefunden, im Rahmen der Sensitivitätsanalyse ebenfalls für Woche 52.

Für den Endpunkt systolischer Blutdruck ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²), sowie die Region. Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen, ist in der Gesamtschau der Ergebnisse nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen. Es ergab sich jedoch ein **Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht.** Bei Betrachtung der Subgruppen zeigen sich jeweils nur bei den Männern statistisch signifikante Veränderungen zugunsten der Patienten, die mit Metformin+Canagliflozin behandelt wurden.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **diastolischer Blutdruck einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (Werte in [mmHG], 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -1,95; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,44; MWD [95%-KI]: -1,5 [-2,54;-0,46]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Werte in [mmHG], 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -2,07; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,44; MWD [95%-KI]: -1,63 [-2,67;-0,59]).

Für den Endpunkt systolischer Blutdruck ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

Unerwünschte Ereignisse – RCT

Alle UE

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat (alle UE), keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre

Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 62,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 58,9%; OR [95%-KI]: 1,17 [0,84;1,64]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 69,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 64,3%; OR [95%-KI]: 1,28 [0,90;1,81]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Metformin+Canagliflozin (300 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe. Nach 104 Wochen wurde jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Metformin+Glimepirid gefunden (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 66,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten 58,9%; OR [95%-KI]: 1,39 [0,99;1,96];104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 75,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten 64,3%; OR [95%-KI]: 1,70 [1,18;2,45]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse waren die Unterschiede zwischen dem Canagliflozin- und dem Glimepirid Behandlungsarm nicht statistisch signifikant. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Alle Unerwünschten Ereignisse ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten bzw. inkonsistenten Ergebnissen oder niedrigen Fallzahlen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse der Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, einen statistisch signifikanten Vorteil für die Metformin+Sitagliptin- im Vergleich zu der Metformin+Canagliflozin-Gruppe (100 mg) (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 72,3%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 64,5%; OR [95%-KI]: 1,44 [1,05;1,96]). Für die 300 mg Canagliflozin Gruppe wurde nach 52 Wochen **kein statistisch signifikanter Unterschied** zu der Sitagliptin Gruppe für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat (alle UE)** gefunden (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 62,7%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 64,5%; OR [95%-KI]: 0,92 [0,68;1,25]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Alle Unerwünschten Ereignisse ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

Schwerwiegende UE

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes UE auftrat, keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 3,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten 4,9%; OR [95%-KI]: 0,71 [0,31;1,63];104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 7,0%; Glimepirid, Anzahl Patienten 7,7%; OR [95%-KI]: 0,91 [0,48;1,71]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 4,3%; Glimepirid, Anzahl Patienten 4,9%; OR [95%-KI]: 0,88 [0,40;1,94];104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 6,9%; Glimepirid, Anzahl Patienten 7,7%; OR [95%-KI]: 0,88 [0,47;1,67]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschten Ereignisse ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten bzw. inkonsistenten Ergebnissen oder niedrigen Fallzahlen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse der **Anzahl der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes UE auftrat, keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 4,1%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 4,9%; OR [95%-KI]: 0,82 [0,41;1,66]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 3,3%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 4,9%; OR [95%-KI]: 0,65 [0,31;1,38]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschten Ereignisse ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

UE, die zum Studienabbruch führten

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zum Abbruch der Studie führte, keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg,

Anzahl Patienten: 4,2%; Glimepirid, Anzahl Patienten 5,2%; OR [95%-KI]: 0,80 [0,37;1,74]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 5,6%; Glimepirid, Anzahl Patienten 5,9%; OR [95%-KI]: 0,94 [0,47;1,91]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 7,2%; Glimepirid, Anzahl Patienten 5,2%; OR [95%-KI]: 1,41 [0,70;2,80]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 9,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 5,9%; OR [95%-KI]: 1,71 [0,91;3,21]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten bzw. inkonsistenten Ergebnissen oder niedrigen Fallzahlen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse der **Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zum Abbruch der Studie führte, keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 5,2%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 4,4%; OR [95%-KI]: 1,19 [0,60;2,35]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 3,3%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 4,4%; OR [95%-KI]: 0,74 [0,34;1,59]).Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

Akutes Nierenversagen

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen keinen statistisch signifikanten Unterschied** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 0,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 0,0%; OR [95%-KI]: 3,04 [0,12;75,00]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 0,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 0,3%; OR [95%-KI]: 2,02 [0,18;22,42]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 0,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 0,0%; OR [95%-KI]: 3,11 [0,13;76,62]; 104 Wochen: Canagliflozin

300 mg, Anzahl Patienten: 1,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 0,3%; OR [95%-KI]: 3,12 [0,32;30,18]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Akutes Nierenversagen ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten bzw. inkonsistenten Ergebnissen oder niedrigen Fallzahlen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 0,0%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 0,3%; OR [95%-KI]: 0,33 [0,01;8,14]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 0,0%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 0,3%; OR [95%-KI]: 0,33 [0,01;8,16]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

<u>UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten oder verlängerten</u>

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder verlängerte, keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 3,2%; Glimepirid, Anzahl Patienten 3,8%; OR [95%-KI]: 0,82 [0,33;2,01]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 6,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 6,3%; OR [95%-KI]: 1,07 [0,55;2,08]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 4,0%; Glimepirid, Anzahl Patienten 3,8%; OR [95%-KI]: 1,03 [0,44;2,42]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 6,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 6,3%; OR [95%-KI]: 0,97 [0,49;1,93]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten oder verlängerten, ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten bzw. inkonsistenten Ergebnissen oder niedrigen Fallzahlen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder verlängerte, keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 4,1%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 4,6%; OR [95%-KI]: 0,87 [0,43;1,77]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 2,7%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 4,6%; OR [95%-KI]: 0,58 [0,26;1,27]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten oder verlängerten, ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

UE von speziellem Interesse – weibliche Genitalinfektionen

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der weiblichen Patienten mit Genitalinfektionen** einen statistisch signifikanten Vorteil für die Metformin+Glimepirid-Gruppe im Vergleich zu Metformin+Canagliflozin (100 mg) (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 17,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 2,2%; OR [95%-KI]: 9,51 [2,79;32,43]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 19,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 2,2%; OR [95%-KI]: 10,59 [3,12;35,95]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 25,0%; Glimepirid, Anzahl Patienten 2,2%; OR [95%-KI]: 14,67 [4,40;48,86]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 25,0%; Glimepirid, Anzahl Patienten 2,2%; OR [95%-KI]: 14,67 [4,40;48,86]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Weibliche Genitalinfektionen ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist

aufgrund von gleichgerichteten bzw. inkonsistenten Ergebnissen oder niedrigen Fallzahlen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **Anzahl der weiblichen Patienten mit Genitalinfektionen** einen statistisch signifikanten Vorteil für Metformin+Sitagliptin im Vergleich zu Metformin+Canagliflozin (100 mg)- (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 8,2%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,6%; OR [95%-KI]: 5,33 [2,19;12,96]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 7,9%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,6%; OR [95%-KI]: 5,15 [2,11;12,55]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Weibliche Genitalinfektionen ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre) und die Region.

<u>UE von speziellem Interesse – männliche Genitalinfektionen</u>

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der männlichen Patienten mit Genitalinfektionen** einen statistisch signifikanten Vorteil für Metformin+Glimepirid im Vergleich zu Metformin+Canagliflozin (100 mg) (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 5,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 0,0%; OR [95%-KI]: 18,32 [1,05;320,35];104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 6,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 0%; OR [95%-KI]: 22,64 [1,31;390,02]). Für die Metformin+Canagliflozin (300 mg) Gruppe wurde in der Primären Analyse nach 52 und 104 Wochen **kein statistisch signifikanter Unterschied** gegenüber der Metformin+Glimepirid Gruppe gefunden Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 3,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 0%; OR [95%-KI]: 10,85 [0,58;203,44]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 3,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 0%; OR [95%-KI]: 10,86 [0,58;203,73]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Männliche Genitalinfektionen ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten bzw. inkonsistenten Ergebnissen oder niedrigen Fallzahlen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **Anzahl der männlichen Patienten mit Genitalinfektionen keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der

Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 2,4%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 0,5%; OR [95%-KI]: 4,56 [0,98;21,26]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 1,1%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 0,5%; OR [95%-KI]: 2,01 [0,37;11,02]). Das RR zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede, die RD erreichte jedoch das Signifikanz-Niveau.

Für den Endpunkt Männliche Genitalinfektionen ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre) oder die Region.

UE von speziellem Interesse – Infektionen der Harnwege

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten mit einer Infektion der Harnwege keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 4,9%; Glimepirid, Anzahl Patienten 3,5%; OR [95%-KI]: 1,44 [0,63;3,29]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 7,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 4,5%; OR [95%-KI]: 1,68 [0,82;3,42]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 5,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 3,5%; OR [95%-KI]: 1,58 [0,70;3,58]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 7,2%; Glimepirid, Anzahl Patienten 4,5%; OR [95%-KI]: 1,63 [0,80;3,35]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Infektion der Harnwege ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten bzw. inkonsistenten Ergebnissen oder niedrigen Fallzahlen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **Anzahl der Patienten mit einer Infektion der Harnwege keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 7,9%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 6,3%; OR [95%-KI]: 1,28 [0,72;2,25]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 4,9%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 6,3%; OR [95%-KI]: 0,77 [0,41;1,45]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Infektion der Harnwege ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

UE von speziellem Interesse – Osmotische Diurese

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der Patienten mit osmotischer Diurese** einen statistisch signifikanten Vorteil für Metformin+Glimepirid im Vergleich zu Metformin+Canagliflozin (100 mg) (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 5,3%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 5,28 [1,51, 18,44]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 5,3%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 5,26 [1,51; 18,37]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 5,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 5,78 [1,67, 20,07]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 5,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 5,78 [1,67;20,07]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Osmotische Diurese ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten bzw. inkonsistenten Ergebnissen oder niedrigen Fallzahlen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten mit osmotischer Diurese** einen statistisch signifikanten Vorteil für die Metformin+Sitagliptin- im Vergleich zu der Metformin+Canagliflozin (**100 mg**)-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 8,2%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,9%; OR [95%-KI]: 4,55 [1,97;10,50]). Für die Metformin+Canagliflozin (300 mg)- Gruppe wurden **keine statistisch signifikanten Unterschiede** gegenüber der Metformin+Sitagliptin-Gruppe gefunden (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 4,4%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,9%; OR [95%-KI]: 2,34 [0,95;5,75]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Osmotische Diurese ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

UE von speziellem Interesse – Reduziertes intravaskuläres Volumen

Vergleich zVT / DIA3009

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten mit einem reduziertem intravaskulärem Volumen keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 2,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 2,39 [0,61;9,35] 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 2,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,4%; OR [95%-KI]: 1,78 [0,52;6,15]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 1,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 1,73 [0,41;7,32];104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 2,2%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,4%; OR [95%-KI]: 1,56 [0,44;5,59]). Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Reduziertes intravaskuläres Volumen ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht, die Region, die Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/≥2500 mg), sowie die Kombination aus Alter (<55 Jahre) und BMI (>30 kg/m²). Obwohl einige Interaktionstests p-Werte unter 0,2 zeigen ist aufgrund von gleichgerichteten bzw. inkonsistenten Ergebnissen oder niedrigen Fallzahlen nicht von unterschiedlichen Effekten in den Subgruppen auszugehen.

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse der Anzahl der Patienten mit einem reduziertem intravaskulärem **Volumen keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 1,1%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,9%; OR [95%-KI]: 0,56 [0,16;1,94]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 0,8%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,9%; OR [95%-KI]: 0,42 [0,11;1,65]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Für den Endpunkt Reduziertes intravaskuläres Volumen ergaben sich **keine Hinweise auf eine fazitrelevante Modifikation** durch das Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), das Geschlecht oder die Region.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

In der Gesamtpopulation der Studie DIA3009 ergab die Analyse nach 52 Wochen anhand des IWQOL-Lite Fragebogens einen **statistisch signifikanten Vorteil** für Metformin+Canagliflozin 100 mg im Vergleich zu den Metformin+Glimepirid behandelten Patienten (Gesamtpopulation [Gesamtscore]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW 4,74; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,67; MWD [95%-KI]: 3,07

[1,39;4,75]), der jedoch für die Kombination Metformin+Canagliflozin 300 mg nicht gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse des SF-36v2 und EQ-5D Fragebogens zeigten nur eine numerische Verbesserung der Lebensqualität in den jeweiligen behandelten Armen, allerdings keine signifikanten Gruppenunterschiede beim Vergleich der untersuchten Behandlungsregime.

In den Daten der deutschen Zielpopulation wurden zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung zur Vollständigkeitsprüfung Fehler gefunden, so dass diese Auswertung zur finalen Dossiereinreichung eingefügt wird.

SF-36v2

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (Psychische Gesundheit: 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: 0,63; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: 0,96; MWD [95%-KI]: -0,33 [-1,96;1,29]; Körperliche Gesundheit: 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: 1,01; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: 0,41; MWD [95%-KI]: 0,60 [-0,54;1,75]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Psychische Gesundheit: 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -0,08; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: 0,96; MWD [95%-KI]: -1,04 [-2,66;0,58]; Körperliche Gesundheit: 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: 0,84; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: 0,41; MWD [95%-KI]: 0,43 [-0,71;1,56]).

IWQOL-Lite

Vergleich aVT / DIA3006

Nach 52 Wochen ergab die Analyse für den Endpunkt **gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des IWQOL-Lite keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (Gesamtscore: 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: 3,30; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: 2,16; MWD [95%-KI]: 1,14 [-1,40;3,68];). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Gesamtscore: 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: 2,94; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: 2,16; MWD [95%-KI]: 0,78 [-1,65;3,21]).

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 4-151: 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 4.3.1.3.2.**

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

Tabelle 4-152: 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 4-153: 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 4-154: 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 4-155: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.2)**
<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 4.3.1.3.2.2.***

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 4-156: 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 4-157: 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 4-158: 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 4.3.1.3.2.2.***

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 4-159: 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.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.2.***

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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin gegenüber der vom G-BA genannten zVT lag mit der Studie DIA3009 eine RCT vor. Bei dieser Studie handelt es sich um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib (nach § 11, Abschnitt 2 der VerfO des G-BA vorgenommene Klassifizierung der Evidenzstufen).

Die in diesem Dossier verwendeten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Das Verzerrungspotenzial ist durchweg als niedrig einzuschätzen, sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet. Es finden sich zudem keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Canagliflozin anhand einer doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie hohe Validität und Aussagekraft im Hinblick auf Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte. Damit ergibt sich eine hohe Beweissicherheit für die Studie. Insgesamt können auf Grundlage der vorliegenden Evidenz (eine direkt vergleichende Studie mit endpunktübergreifend und endpunktspezifisch niedrigem Verzerrungspotenzial) grundsätzlich Belege für den Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das IQWiG beschreibt in seinem Methodenpapier unter welchen Bedingungen ein Beleg abzuleiten ist (IQWiG, 2013d).

Die vorliegenden Studien 3009 und 3006 sind multizentrische Studien mit über 10 Zentren und alle relevanten Endpunkte wurden anhand von Effektmodifikatoren auf Konsistenz überprüft.

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.

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, 1998c; Viberti et al.,

2002). Insbesondere bei Sulfonylharnstoffen lässt die Wirksamkeit in der Regel im Behandlungsverlauf nach. Sie sind deshalb als Monotherapie des Typ-2-Diabetes-mellitus nur bedingt geeignet (BÄK et al., 2013).

Die vom G-BA bestimmte zVT im Anwendungsgebiet B, Kombinationstherapie mit Metformin, ist Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid) in Kombination mit Metformin. 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 Fettgebewebe 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 im Vergleich zu anderen nicht beta-zytotropen Antidiabetika ein regelhaft 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 *insulinunabhängige* oder zumindest beta-Zell schonende Behandlungsstrategien. Canagliflozin ist eine solche neue Behandlungsoption, die eine *insulinunabhängige* (und damit unabhängig von der Funktionsfähigkeit der beta-Zellen) starke und stabile Kontrolle des Blutzuckers bei gleichzeitig niedrigem intrinsischem Hypoglykämie-Risiko erlaubt und zusätzlich Gewichtsverlust und eine moderate Reduktion des Blutdrucks mit sich bringt.

Canagliflozin gehört zur Gruppe der 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 [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, 2012c). 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 B befasst sich mit dem Nutzen und Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Behandlung mit der zVT Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die durch die Behandlung mit Metformin in Kombination mit Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle aufweisen.

Zusätzlich wird die Behandlung mit Metformin+Canagliflozin der Behandlung mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin dargestellt.

Begründung:

1) In den Vergangenen Nutzenbewertungen zu den DPP-4-Inhibitoren wurde für Sitagliptin und Metformin vom G-BA ein befristeter medizinischer Zusatznutzen gegenüber der zVT Sulfonylharnstoff und Metformin festgestellt (G-BA, 2013a). Daraus folgt, dass Sitagliptin in Kombination mit Metformin ebenfalls als zVT für neue Arzneimittel in der Indikation Typ-2-Diabetes-mellitus in Frage kommen könnte. Da für Canagliflozin eine direkte vergleichende Studie zu Sitagliptin vorliegt, werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombination mit Metformin dargestellt.

2) Es besteht eine Patientenpopulation für die die Behandlung mit Sulfonylharnstoff nicht in Frage kommt. Für diese Patientenpopulation kommt Sitagliptin in Kombination mit Metformin als Vergleichstherapie in Frage.

Beschreibung des Zusatznutzens gegenüber der zVT Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin:

Bei der Studie DIA3009 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den drei Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Glimepirid jeweils in Kombination mit Metformin. Es wurden erwachsene Frauen und Männer (18-80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes-mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker unter Behandlung mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert war. Die Studie hatte eine zweiwöchige einfachblinde Run-in Phase mit Placebo, an die sich eine doppelblinde Behandlungsphase und eine doppelblinde Verlängerungsphase anschlossen. Die Dauer der Behandlungsphase und der Verlängerungsphase betrugen je 52 Wochen (104 Wochen insgesamt). Die Untersuchungen wurden primär in Nordamerika und Europa durchgeführt (19 Patienten/4 Zentren in Deutschland).

Analysemethoden DIA3009

Die Studienpopulation der Studie DIA3009 umfasst in ihrer Gesamtheit eine größere Patientenpopulation, als die Zielpopulation, die durch die Zulassung abgedeckt ist. Die Patienten der Studie DIA3009 im Glimepirid-Arm konnten Dosierungen erhalten, die in

Deutschland nicht zugelassen sind. Um den Zulassungsangaben und somit den Voraussetzungen für die Nutzenbewertung in Deutschland gerecht zu werden, wurde die Zielpopulation entsprechend aus der Studienpopulation extrahiert und wird für alle weiteren Analysen verwendet. Es wurden folgende Methoden zur Verwendung der Patientendaten in der Zielpopulation angewandt:

1. Identifizierung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Studie DIA3009 anhand klinischer und therapeutischer Kriterien zu Baseline gemäß der Zulassungen für Canagliflozin und Metformin in Deutschland

2. Zensierung der in Deutschland nicht zugelassenen 8mg Glimepirid Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der Zielpopulation nach drei unterschiedlichen Kriterien (primäre, unterstützende und Sensitivitäts – Analyse)

3. Adressierung potentiell unterschiedlicher Therapiestrategien und des Glimepirid-Titrationsschemas in der Studie DIA3009

4. Dosiswechsel in der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin

Zu 1. Identifizierung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Studie DIA3009 anhand klinischer und therapeutischer Kriterien zu Baseline gemäß der Zulassungen für Canagliflozin und Metformin in Deutschland

Gemäß der Zulassung von Canagliflozin und der Zulassung von Metformin in Deutschland umfasst die Zielpopulation, Patienten, die

- keine Schleifendiuretika erhielten,
- zur Baseline-Visite eine eGFR ≥60ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥60 ml/min hatten,
- bis zur Baseline-Visite eine maximale Metformin Dosis von 3000 mg sowie kein Metformin XR erhielten.

Die durch die Anwendung oben beschriebener Kriterien identifizierten Patienten wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Damit reduziert sich die Patientenzahl in der Studie DIA3009 für den Studienarm Metformin+Canagliflozin 100 mg um 196 Patienten, für den Arm Metformin+Canagliflozin 300 mg um 198 Patienten und für den Studienarm Metformin+Glimepirid um 193 Patienten (siehe Tabelle 4-15). Der verbliebene Anteil stellt die Zielpopulation für die Nutzenbewertung dar.

Zu 2. Zensierung der Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid innerhalb der Zielpopulation nach drei unterschiedlichen Kriterien (Primäre, Unterstützende und Sensitivitäts – Analyse)

In Deutschland ist Glimepirid bis zu einer maximalen Dosis von 6 mg/Tag zugelassen. Laut Studienprotokoll war allerdings abhängig vom regionalen Zulassungsstatus eine Dosis von bis zu 8 mg/Tag erlaubt. In der Studie DIA3009 wurde die Glimepirid Dosis gemäß protokollspezifizierten glykämischen Bedingungen titriert (Auftitration wenn ≥50% der nüchtern SMBG Messungen [min. 3 Messungen empfohlen] >110 mg/dl [6 mmol/l] in den 2 Wochen vor einer Visite gemessen wurden- und in diesem Zeitraum keine Hypoglykämien aufgetreten sind, die nach Meinung des Prüfarztes eine Auftitration ausschlossen). Um die Verblindung bezüglich der Titration zu gewährleisten, wurde die Studienmedikation gruppenübergreifend in Stufen (=Levels) verabreicht. Dabei wurden im Glimepirid-Arm 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg und 8 mg Glimepirid pro Tag entsprechend dem Level 1 bis 5 verabreicht (Tabelle 4-6).

Alle Patienten starteten zu Baseline in Level 1, eine Titration konnte laut Studienprotokoll stets nur in das nächst höhere oder niedrigere Level erfolgen. Ein Patient konnte nur dann in Level 5 heraufgesetzt werden, wenn in dem Land des untersuchenden Zentrums eine maximale Glimepirid Dosis von 8 mg/Tag zugelassen war. Ansonsten wurde dem Patient Pioglitazon als Notfallmedikation verabreicht. Eine Notfallmedikation wurde somit nur verabreicht, wenn sich der Patient zu gegebenem Zeitpunkt in Level 5 (bzw. Level 4, falls in dem Land des untersuchenden Zentrums lediglich eine maximale Glimepirid Dosis von 6 mg/Tag zugelassen war) befand.

<u>Primäre Analyse:</u>

Die Daten von Patienten des Glimepirid-Arms wurden im Rahmen der primären Analyse dieser Nutzenbewertung zensiert, sobald die Patienten erstmals in Level 5 (8 mg Glimepirid/Tag) wechselten. Für stetige Endpunkte bedeutet dies, dass der letzte Wert vor Eintritt in Level 5 verwendet wird. Für Endpunkte, die die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses betrachten, wird die Beobachtung mit dem Übertritt in Level 5 beendet. Wurden Cox-Regression berechnet, führte der Übertritt in Level 5 zur Zensierung.

<u>Unterstützende Analyse:</u>

Im Rahmen einer unterstützenden Analyse werden die Resultate unzensiert dargestellt. Somit werden die Ergebnisse berichtet, ungeachtet der Tatsache ob sich ein Patient, gleich welchen Studienarmes, während der Behandlungsdauer einmal in Level 5 befand.

<u>Sensitivitätsanalyse:</u>

Zusätzlich werden als Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse ausgewertet, in denen Patienten *aller* Studienarme (Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg und Glimepirid) zu Eintritt in Level 5 zensiert wurden. Die Zensierung im Rahmen der Sensitivitätsanalyse erfolgte wie für die primäre Analyse beschrieben.

Die Darstellung der Ergebnisse auf Basis der oben beschriebenen drei Analysemethoden dient dazu, die mögliche Verzerrung aufgrund der zulassungsbedingten Unterschiede in der Anwendung von Glimepirid aufzuheben und die Robustheit der verwendeten Daten darzustellen.

Zu 3. Adressierung potentiell unterschiedlicher Therapiestrategien und des Glimepirid-Titrationsschemas in der Studie DIA3009

Im Rahmen der Studie DIA3009 wurde die Glimepirid Dosis im Behandlungsverlauf in Abhängigkeit der gemessenen Blutzuckerwerte angepasst (Auftitration wenn ≥50% der nüchtern SMBG Messungen [min. 3 Messungen empfohlen] >110 mg/dl [6 mmol/l] in den 2 Wochen vor einer Visite gemessen wurden und in diesem Zeitraum keine Hypoglykämien aufgetreten sind, die nach Meinung des Prüfarztes eine Auftitration ausgeschlossen hätten), wohingegen die Canagliflozin Dosis konstant gehalten wurde. Ein analoges Studiendesign wurde vom IQWiG in den vorangegangenen Dossierbewertungen zu Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin kritisiert (IQWiG, 2012; IQWiG, 2013a; IQWiG, 2013b; IQWiG, 2013c). Das Institut führte aus, dass aufgrund der Studienanlage nicht nur ein Vergleich der zu bewertenden Arzneimittel gegen Glimepirid sondern auch ein Vergleich von zwei unterschiedlichen Therapiestrategien durchgeführt wurde (IQWiG, 2012; IQWiG, 2013a; IQWiG, 2013b; IQWiG, 2013c). Das IQWiG wies darauf hin, dass der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung korrespondiere, dass also der Großteil der Hypoglykämien während der anfänglichen Titrationsphase von Glimepirid zu beobachten sei. Der zeitliche Verlauf des Glimepirid-Effektes auf den Blutzucker weist typischerweise eine anfängliche starke HbA_{1c}-Senkung gefolgt von einem graduellen Wirkungsverlust mit entsprechendem langsamen Wiederanstieg des Blutzuckerwertes auf (der sogenannte J-Kurven Effekt) (AkdÄ, 2009). Dieser Verlauf wurde z.B. auch in den Studien zu Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin beobachtet (IQWiG, 2012; IQWiG, 2013a; IQWiG, 2013b; IQWiG, 2013c). Weiterhin zeigten diese Studien eine anfänglich stärkere Wirksamkeit von Glimepirid im Vergleich zu dem jeweils betrachteten Arzneimittel. Im Fall von Sitagliptin näherten sich die gemessenen HbA_{1c}-Werte jedoch nach der anfänglichen stärkeren Senkung unter Glimepirid nach Woche 24 aneinander an und waren bei Woche 30 nahezu identisch. In der Dossierbewertung zu Sitagliptin führt das IQWiG dementsprechend aus, dass trotz einer initial stärkeren Blutzuckersenkung unter Glimepirid ein weitgehend einheitliches Bild der HbA_{1c}-Verläufe zu beobachten sei und dass es weiterhin keine Hinweise gebe, dass sich die potentiell unterschiedlichen Therapiestrategien erheblich auf die Ergebnisse ausgewirkt haben (IQWiG, 2013a). Dies lässt sich auch für Canagliflozin nachweisen.

Die Studie DIA3009 zeigte eine stärkere anfängliche Blutzuckersenkung von Glimepirid im Vergleich zu Canagliflozin in den 100 mg und 300 mg/Tag Dosierungen, mit einem maximalen Unterschied nach einer Behandlungszeit von 18 Wochen (Abbildung 4-3). Wie im Falle von Sitagliptin (IQWiG, 2013a) zeigt sich auch für Canagliflozin eine gleichmäßige HbA_{1c}-Senkung, so dass sich keine Hinweise auf einen erheblichen Einfluss der

unterschiedlichen Therapiestrategien ergeben (Abbildung 4-4). Weiterhin wurde die Anzahl der während der Studie DIA3009 beobachteten dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien pro teilnehmenden Patienten für Canagliflozin in 100 mg und 300 mg/Tag Dosierungen sowie für Glimepirid ausgewertet (Abbildung 4-6). Die Analyse zeigte, dass über die zweijährige Gesamtbehandlungsdauer der Studie die Hypoglykämierate unter Glimepirid wesentlich höher war als unter Canagliflozin (~8,1 mal höher im Vergleich zu 100 mg Canagliflozin und ~27,6 mal höher im Vergleich zu 300 mg Canagliflozin). Die höhere Hypoglykämierate unter Glimepirid im Kurz- wie Langezeitverlauf ist somit nicht auf den J-Kurven Effekt zurück zu führen, sondern beruht auf dem kontinuierlich bestehenden hohen Hypoglykämie-Potential von Glimepirid. Zudem ist die Hypoglykämierate bei hohen Glimepirid Dosierungen nicht höher als bei niedrigen Dosierungen (siehe Abbildung 4-6). Auch aus dieser Analyse ergeben sich keine Hinweise auf einen Einfluss potentiell unterschiedlicher Therapiestrategien.

Weiterhin traten schwere Hypoglykämien unter Glimepirid deutlich häufiger auf als in den Canagliflozin Therapiearmen. In den Canagliflozin Therapiearmen traten schwere Hypoglykämien lediglich in den ersten 5 Monaten auf. Bei Glimepirid treten schwere Hypoglykämien hingegen während des gesamten Therapieverlaufes bis Woche 104 auf (Abbildung 4-8). Dies bestätigt ebenfalls den fehlenden Einfluss der potentiell unterschiedlichen Therapiestrategien auf das Hypoglykämierisiko.

Adressierung des Glimepirid-Titrationsschemas in der Studie DIA3009

Laut der deutschen Fachinformation von Glimepirid beträgt die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1 – 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

In der Studie DIA3009 betrug die Anfangsdosis 1 mg Glimepirid pro Tag. Anschließend konnte Glimepirid auf 2 mg pro Tag erhöht werden. Falls die Stoffwechseleinstellung nicht zufriedenstellend war, wurde die Dosis in 2 mg-Schritten weiter erhöht (4 mg, 6 mg, 8 mg). Das Titrationsschema von Glimepirid (1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg) verzerrt das Ergebnis nicht und entspricht der vom G-BA in der Nutzenbewertung von Vildagliptin als zulassungskonform bestätigten Gabe. Patienten, die mehr als 6 mg Glimepirid erhielten wurden in der Primären Analyse und in der Sensitivitätsanalyse (siehe Analysemethoden in Abschnitt 4.2.5.1) ausgeschlossen.

Vor diesem Hintergrund wurde eine Kaplan-Meier Kurve für die deutsche Zielpopulation (Primäre Analyse) erstellt. In dieser Kurve wird die Zeit bis zur ersten Hypoglykämie in Relation zur Glimepirid Dosis dargestellt (Abbildung 4-7). Es zeigt sich, dass ein Großteil der Patienten im Level 1 bzw. 2 (entspricht 1 bzw. 2 mg Glimepirid) die erste Hypoglykämie erfahren. Der zeitliche Verlauf der Hypoglykämieraten in Abbildung 4-6verdeutlicht jedoch,

dass die Dosiserhöhung in 1 mg und 2 mg Schritten in Studie DIA3009 keinen Einfluss auf das Hypoglykämierisiko hat. Insbesondere die Auftitrierung von Glimepirid in 2 mg Schritten auf Level 3 (4 mg) und Level 4 (6 mg) in der Studie DIA3009 führt nicht zu erhöhten Hypoglykämieraten. In der Studie DIA3009 zeigt sich kein Hinweis auf einen erheblichen Einfluss durch den Titrationsschritt von Level 2 nach Level 3 und von Level 3 nach Level 4 auf die erhöhte Hypoglykämierate unter Glimepirid. Darüber hinaus wurde die Auftitrierung in 2 mg-Schritten vom G-BA bereits in seinem Beschluss über die Nutzenbewertung von Vildagliptin als zulassungskonform bestätigt (G-BA, 2013c).

Zu 4. Dosiswechsel in der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Canagliflozin

Hintergrund:

Wird ein Arzneimittel in einer klinischen Studie nicht entlang der in der Fachinformation beschriebenen Zulassung angewandt, so kann sich eine Fehleinschätzung des Nutzens und Schadens einer der Zulassung entsprechenden Anwendung für die Patienten ergeben. Eine solche Abweichung muss daher sorgfältig adressiert und in ihrer Auswirkung auf die Zusatznutzenbewertung analysiert werden. Die Canagliflozin-Fachinformation sieht folgende Anwendung vor: Die empfohlene Startdosis von Canagliflozin ist 100 mg. Bei Patienten mit einer eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 oder einer CrCl ≥60 ml/min, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte laut Fachinformation die Canagliflozin-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.

In der Studie DIA3009 wurden die Patienten mit 100 mg oder 300 mg Canagliflozin behandelt. Ein Wechsel der Dosierung von 100 mg auf 300 mg wurde im Phase-III-Studienprogramm von Canagliflozin nicht explizit untersucht (Tabelle 4-2). Trotz dieser Abweichung können aus der Studie DIA3009 relevante Aussagen zum Zusatznutzen von Canagliflozin in der Deutschen Anwendungssituation abgeleitet werden. Aus folgenden Gründen:

1. Das in der Fachinformation implementierte Anwendungsschema eines Wechsels der Dosierung von 100 mg auf 300 mg Canagliflozin geht auf eine Entscheidung der Zulassungsbehörde auf Basis von Sicherheits- und Vereinfachungsargumenten zurück und unterscheidet sich dadurch vom Dosierungsschema in der Studie DIA3009. Da mit Canagliflozin 100 mg bei einem Teil der Patienten eine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht werden konnte, und eine geringere volumenbedingte Nebenwirkungsrate für vulnerable Patienten beobachtet wurde, wird in der Fachinformation und gemäß EPAR eine anfängliche Dosis von Canagliflozin 100 mg als Vorsichtsmaßnahme empfohlen. Im Wortlaut der deutschen Fachinformation heißt es dazu:

Bei Patienten, die eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen und die Canagliflozin 100 mg einmal täglich vertragen haben, könnte die Dosis auf 300 mg einmal täglich erhöht werden.

2. Bei einem Dosiswechsel in der medizinischen Praxis wird der Patient vorsichtig an die Zieldosierung herangeführt. Eine anfängliche, von der zulassungskonformen Anwendung abweichende Gabe von 300 mg Canagliflozin wie im Studiendesign der DIA3009, wäre somit möglicherweise mit mehr Nebenwirkungen assoziiert als der Einstieg mit 100 mg und anschließendem Wechsel auf 300 mg (Gabe von Canagliflozin laut Fachinformation). Für Patienten, die gemäß Fachinformation von 100 mg auf 300 mg wechseln, bilden beide Studienarme der DIA3009 den Wirksamkeits-/Verträglichkeitskorridor ab, in dem sich die zu erwartenden Effekte bewegen werden. Betrachtet man die Rationale, die die Zulassungsbehörde zur Implementierung des Anwendungsschemas führt, so ist davon auszugehen, dass der 300 mg-Arm die Wirksamkeitsendpunkte weitgehend korrekt eingeschätzt darstellt, während das Nebenwirkungsprofil von Canagliflozin im 300 mg Arm der Studie überschätzt wird, da im Versorgungsalltag, bei Anwendung laut Fachinformation, die Patienten alle mit 100 mg starten werden.

3. Zur Darstellung des Effektkorridors der 100 mg und 300 mg- Canagliflozin Dosierungen wurden diese für alle Endpunkte gegenübergestellt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Canagliflozin 300 mg + Metformin numerisch eine bessere Blutzucker-, Gewichts- und Blutdruckkontrolle bietet als Canagliflozin 100 mg + Metformin. (siehe Abschnitt 4.3.1).

4. Es ist zudem weitere Evidenz zur Auswirkung des in der Fachinformation bestimmten Anwendungsschemas zu erwarten. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Studie bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥2 CV-Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung initiiert (CANVAS-R). In dieser Studie wird unter anderem ein Wechsel der Dosierung von Canagliflozin untersucht. Patienten, die unter Behandlung mit 100 mg Canagliflozin weitere glykämische Kontrollen benötigen, können nach ermessen des Prüfarztes, einen Wechsel auf 300 mg Canagliflozin vollziehen. Die Ergebnisse sind Event getrieben und lassen sich nicht exakt vorhersagen. Mit ersten Ergebnissen wird gegen Ende 2017 gerechnet.

Schlussfolgerung:

Die Studie DIA3009 kann zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Studien zur Erweiterung der Evidenz zur fachinformationskonformen Anwendung von Canagliflozin sind initiiert.

Ergebnisse aus RCT

Im Folgenden werden die Effektmaße nur erwähnt, wenn ein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen war.

Mortalität:

Bei dem Endpunkt Mortalität (Gesamtrate) zeigte sich nach 52 und 104 Wochen **kein Unterschied** zwischen den Behandlungsoptionen Canagliflozin 100 mg bzw. Canagliflozin 300 mg und Glimepirid jeweils in Kombination mit Metformin.

Morbidität:

Hypoglykämien:

Symptomatische Hypoglykämien stellen bei allen Patienten ein Risiko für Sekundärkomplikationen dar. Insbesondere bei Patienten mit lange bestehendem Typ-2-Diabetes-mellitus mit makrovaskulären Veränderungen sind alle Formen der Hypoglykämien zu vermeiden, da sie einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Episoden darstellen (Hsu et al., 2013). So kann eine Hypoglykämie zu Störungen des myokardialen Blutflusses und zu myokardialen Ischämien führen und damit myokardiale Schäden verursachen (Turner et al., 1998). Besonders Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen haben ein hohes Risiko für ein Neuauftreten kardiovaskulärer Komplikationen nach einer Hypoglykämie, die auch zum Tod führen können (Wiesner, 2010; Frier et al., 2011). Insbesondere für bestimmte Berufsgruppen wie z.B. Kraftfahrzeug- bzw. Maschinenführer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten, sowie allein lebende Senioren stellt jede Form von Hypoglykämien eine besondere Gefährdung dar. Weiterhin kann das Auftreten von Hypoglykämien die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen, was ggf. zum Entzug der Fahrerlaubnis bzw. Verlust des Arbeitsplatzes führen kann. Für die Erlaubnis zum Führen eines Fahrzeuges wird aus juristischer Perspektive eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt (Ehlers, 2011).

In dem European Public Assessment Report zu Canagliflozin wird ausgeführt, dass Sulfonylharnstoffe ein hohes Hypoglykämierisiko bergen. 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: DPP-4-Inhibitoren stellen demnach eine Alternative für Patienten dar, 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 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“ (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 Hypoglykämien myokardiale Ischämien verschlimmern können und Herzrhythmusstörungen verursachen kann, sollten Therapien, die diese Nebenwirkung fördern, nach Möglichkeit vermieden werden“ (Inzucchi et al., 2012).

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **alle Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 7,0%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 37,1%; OR [95%-KI]: 0,13 [0,08;0,22]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 9,5%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 38,8%; OR [95%-KI]: 0,17 [0,10;0,26]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen der Effektrichtung der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 8,3%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 37,1%; OR [95%-KI]: 0,15 [0,09;0,25]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 11,2%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 38,8%; OR [95%-KI]: 0,20 [0,13;0,31]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der schweren Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 0,4%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 3,1%; OR [95%-KI]: 0,11 [0,01;0,86]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 0,7%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 3,5%; OR [95%-KI]: 0,20 [0,04;0,90]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 Wochen zeigten die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe einen Vorteil für Canagliflozin, dieser Trend erreichte jedoch, bis auf die RD im Rahmen der

Sensitivitätsanalyse, keine statistische Signifikanz. Nach 104 Wochen wurde das Signifikanzniveau von p<0,05 in allen Analysen erreicht. Für beide Zeitpunkte gab es bei der 300 mg Canagliflozin Gruppe keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD, mit Ausnahme der RD der Sensitivitätsanalyse nach 52 Wochen (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 1,1%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 3,1%; OR [95%-KI]: 0,34 [0,09;1,26]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 0,4%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 3,5%; OR [95%-KI]: 0,10 [0,01;0,79]).

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **der symptomatischen Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 4,6%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 31,8%; OR [95%-KI]: 0,10 [0,06;0,19]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 6,3%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 34,3%; OR [95%-KI]: 0,13 [0,08;0,22]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 5,4%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 31,8%; OR [95%-KI]: 0,12 [0,07;0,22]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 6,1%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 34,3%; OR [95%-KI]: 0,13 [0,07;0,22]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 2,8%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 24,5%; OR [95%-KI]: 0,09 [0,04;0,19]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 3,5%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 28,7%; OR [95%-KI]: 0,09 [0,05;0,18]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 2,2%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 24,5%; OR [95%-KI]: 0,07 [0,03;0,16]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl der betroffenen Patienten: 2,5%; Glimepirid, Anzahl der betroffenen Patienten 28,7%; OR [95%-KI]: 0,06 [0,03;0,14]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Daraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Hypoglykämien (alle Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, symptomatische Hypoglykämien, sowie symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien), da es sich um eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen handelt.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})

In Absprache mit der EMA/BfArM war das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, gemessen am HbA_{1c}, der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien für Canagliflozin (EMA, 2013a; EMA, 2013b). Die Therapieempfehlungen und -schemata der aktuellen Leitlinien basieren ebenfalls 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., 2012). Der im peripheren Blut gemessene Blutzuckerwert unterliegt starken tageszeitabhängigen (zirkadianen) Schwankungen. Die Glykosilierung des Hämoglobins (HbA_{1c}) ist irreversibel und stabil. Daher hat sich die HbA_{1c}-Messung als Standard zur Verlaufskontrolle etabliert. Die Angaben zur HbA_{1c}-Senkung sollen zur Interpretation der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere der Hypoglykämien, herangezogen werden.

Die Information zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA_{1c}-Wertes wird als relevant erachtet, da es neben dem Maß der blutzuckersenkenden Wirkung der Therapie und zur Interpretation der Hypoglykämien, auch als Hinweis einer langfristigen Reduktion des Risikos mikrovaskuläre Folgekomplikationen, herangezogen werden kann. Die Folgen mikroangiopathischer Komplikationen - vor allem Erblindung und Nierenversagen im Zuge diabetischer Retino- bzw. Nephropathie - hängen wesentlich von der Dauer der Erkrankung und dem Ausmaß der Hyperglykämie ab. Diabetische mikroangiopathische Folgeerkrankungen nehmen unter intensivierter Behandlung des HbA_{1c}s ab (Stratton et al., 2000). Der HbA_{1c}-Wert gilt als zuverlässiger Marker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten 8 Wochen (irreversible Glykosilierung des Hämoglobins bei Überschreiten eines Grenzzuckerspiegels), der Nüchternblutzuckerwert als Marker für die basale Insulinproduktion und der postprandiale Blutzuckerwert als Messgröße für die Sensitivität (Reaktionsfähigkeit) der beta-Zellen des Pankreas.

Nach 52 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt Ausmaß der Blutzuckerkontrolle keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe. Nach 104 Wochen zeigte sich jedoch für den Endpunkt **Ausmaß der Blutzuckerkontrolle ein statistisch signifikanter Vorteil** der Canagliflozin (100 mg)-Gruppe gegenüber der Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse [%]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -0,8; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,83; MWD [95%-KI]: 0,03 [-0,10;0,16]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -0,58; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,34; MWD [95%-KI]: -0,24 [-0,41;-0,07]). Es wurden gleichwertige Effekte für die Unterstützende Analyse und die Sensitivitätsanalyse gefunden.

Bei der Primären Analyse entsprachen die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse [%]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -0,94; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,83; MWD [95%-KI]: -0,10 [-0,23;0,03]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -0,65; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,34; MWD [95%-KI]: -0,32 [-0,49;-0,14]). Bei einer Dosierung mit 300 mg Canagliflozin konnte bereits nach

52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil in der Unterstützenden Analyse detektiert werden. Bei Betrachtung der Sensitivitätsanalyse zeigte sich allerdings, dass die 300 mg-Canagliflozin-Gruppe nach 104 Wochen nur einen nummerischem, keinen statistisch signifikanten Vorteil für Canagliflozin in Kombination mit Metformin hat.

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA_{1c}) und den Hypoglykämien

Bei der blutzuckersenkenden Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus ist die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel (IQWiG, 2009). Wie oben ausgeführt, wurden Hypoglykämien im vorliegenden Dossier in verschiedenen Operationalisierungen dargestellt. Es ist zu berücksichtigten, dass eine intensivierte Therapie zur Blutzuckersenkung ein höheres Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien bewirken kann (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a; The ADVANCE Collaborative Group, 2008; Ismail-Beigi et al., 2010). Die geringere Hypoglykämierate einer Therapieoption könnte allein durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung erklärt werden und wäre nicht zwingend auf einen Effekt des Wirkstoffes zurückzuführen. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien auch zusammen mit dem Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) beurteilt (herangezogene Methodik Tabelle 4-7). Der patientenrelevante Zusatznutzen lässt sich im Vergleich zu einem aktiven Komparator vor allem durch eine Verbesserung der Therapieverträglichkeit in Bezug auf die Hypoglykämie-Rate nachweisen. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens wird die Wirkung auf den Parameter HbA_{1c} daher als nachrangig gegenüber der Wirkung auf die Hypoglykämie-Rate betrachtet.

Für den Endpunkt **gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und HbA_{1c}** ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die dokumentierten und symptomatischen Hypoglykämien bei keinem Unterschied bezüglich der HbA_{1c}-Senkung nach 52 Wochen und einem Vorteil bei der HbA_{1c}-Senkung nach 104 Wochen. Daraus ergibt sich **ein Vorteil** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (Tabelle 4-160).

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und HbA_{1c}

Ergebnisse für die Einzelendpunkte			**Ergebnisse der gemeinsamen Betrachtung**
Studiendauer	**Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})**	**Hypoglykämie-Rate**	**Bewertung des Zusatznutzens**
52 Wochen	Kein Unterschied	Vorteil	Zusatznutzen
104 Wochen	Vorteil	Vorteil	Zusatznutzen

Zusätzlich wird der Endpunkt Erreichen des HbA_{1c}-Zielwerts (<6,5% / <7%) ohne Auftreten von Hypoglykämien dargestellt. Gemäß der NVL ist ein HbA_{1c}-Zielwertkorridor von 6,5% - 7,5% empfehlenswert, wenn dabei auch das Auftreten bedeutender Nebenwirkungen wie Hypoglykämien vermieden werden kann. Die Leitlinien der DDG und der AkdÄ verweisen darauf, dass die Therapieziele individuell auf den Patienten abzustimmen sind, dabei aber auch der allgemeine Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen, Alter sowie das individuelle Hypoglykämierisiko betrachtet werden müssen (Matthaei et al., 2009). Wie sich gezeigt hat, sind nicht alle derzeit in Deutschland verfügbaren Antidiabetika für die Erreichung dieses Therapiezieles geeignet (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die Betrachtung des kombinierten Endpunktes hat gegenüber der isolierten Betrachtung der Hypoglykämie-Häufigkeiten im Verhältnis zur HbA_{1c}-Senkung im Gruppenvergleich den Vorteil, dass so patientenindividuell das Erreichen des oben beschriebenen Therapiezieles bewertet werden kann und entspricht daher den Forderungen der EASD/ADA bezüglich der Therapieindividualisierung (Inzucchi et al., 2012).

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <6,5%** (bei einem Ausgangs-HbA1c ≥7%) **ohne symptomatische Hypoglykämien erreichten einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 23,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 15,4%; OR [95%-KI]: 1,72 [1,12;2,63]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 18,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 10,4%; OR [95%-KI]: 1,96 [1,20;3,19]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch nur für 104 Wochen in der Unterstützenden Analyse das Signifikanz-Niveau erreichten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD. Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe, mit Ausnahme des statistisch signifikanten Unterschiedes nach 52 Wochen in der Unterstützenden Analyse (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 25,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 15,4%; OR [95%-KI]: 1,87 [1,23;2,86]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 22,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 10,4%; OR [95%-KI]: 2,56 [1,59;4,12]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch bei 104 Wochen in der Unterstützenden Analyse das Signifikanz-Niveau verfehlten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <7,0%** (bei einem Ausgangs HbA_{1c}-Wert von ≥7%) **ohne symptomatische Hypoglykämien erreichten einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 51,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 30,7%; OR [95%-KI]: 2,35 [1,67;3,32]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 38,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 19,6%; OR [95%-KI]: 2,58 [1,76;3,77]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch bei 104 Wochen in der

Sensitivitätsanalyse das Signifikanz-Niveau verfehlten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD, mit Ausnahme eines statistisch signifikanten Unterschiedes der RD nach 104 Wochen. Die Ergebnisse der Primären Analyse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 54,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 30,7%; OR [95%-KI]: 2,73 [1,93;3,86]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 43,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 19,6%; OR [95%-KI]: 3,19 [2,19;4,66]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <6,5%** (bei einem Ausgangs-HbA1c ≥7%) **ohne symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien erreichten einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 24,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 15,7%; OR [95%-KI]: 1,70 [1,12;2,60]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 19,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten 10,4%; OR [95%-KI]: 2,10 [1.29, 3.40]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch nur für 104 Wochen in der Unterstützenden Analyse das Signifikanz-Niveau erreichten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD. Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 25,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 15,7%; OR [95%-KI]: 1,86 [1,22;2,83]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 23,9%; Glimepirid, Anzahl Patienten 10,4%; OR [95%-KI]: 2,72 [1,69;4,37]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, die jedoch bei 104 Wochen in der Unterstützenden Analyse das Signifikanz-Niveau erreichten. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <7,0%** (bei einem Ausgangs HbA_{1c}-Wert von ≥7%) **ohne symptomatische und dokumentiert Hypoglykämien erreichten einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 51,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 33,6%; OR [95%-KI]: 2,12 [1,51; 2,99]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 40,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 21,1%; OR [95%-KI]: 2,50 [1,72; 3,64]). In der Unterstützenden Analyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. In der Sensitivitäsanalyse war der Unterschied zwischen den Gurppen nicht signifikant. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD. Die Ergebnisse der Primären Analyse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 55,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten 33,6%; OR [95%-KI]: 2,43 [1,72; 3,42]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl

Patienten: 45,3%; Glimepirid, Anzahl Patienten 21,1%; OR [95%-KI]: 3,10 [2,14; 4,50]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, jedoch wurde das Signifikanzniveau nach 52 Wochen in der Sensitivitätsanalyse nicht erricht. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Gewichtsveränderung:

Übergewicht stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung des Typ-2-Diabetes-mellitus, sowie für Sekundärkomplikationen dar, somit ist eine gewünschte Gewichtsreduktion durch vermehrte körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung Grundlage der Typ-2-Diabetestherapie (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Eine Gewichtsreduzierung wird deshalb für Diabetiker explizit in den Leitlinien empfohlen (BÄK et al., 2013).

Die meisten Menschen mit Typ-2-Diabetes-mellitus sind übergewichtig oder fettleibig (Sluik et al., 2011). In einem gemeinsamen Positionspapier fassen die ADA und die EASD die Bedeutung einer Gewichtsveränderung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus wie folgt zusammen: „Eine Gewichtsabnahme, die allein durch Diät oder mit zusätzlichen Medikamenten oder chirurgischen Eingriffen erreicht wird, verbessert die Glykämiekontrolle und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bereits eine Gewichtsabnahme von 5-10% trägt spürbar zur besseren Glucosekontrolle bei. Dementsprechend ist es empfehlenswert, ein Ziel für eine Gewichtsabnahme aufzustellen oder zumindest das Gewicht zu halten.“ Das Positionspapier weist darauf hin, dass manche anti-hyperglykämische Medikationen, wie z.B. Sulfonylharnstoff und Insulin, zu einer Gewichtszunahme führen. „Dies kann die Marker für Insulinresistenz und kardiovaskuläres Risiko verschlechtern.“ (Inzucchi et al., 2012). Das genannte Positionspapier betont die Wichtigkeit, unnötige Gewichtszunahmen in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus durch optimale Auswahl der Medikation und durch Dosisfindung zu vermeiden (Inzucchi et al., 2012). Verschiedene Untersuchungen bestätigen die Relevanz einer intendierten Gewichtsabnahme bei Typ-2-Diabetes-mellitus (Wing et al., 1987; Lean et al., 1990; Williamson et al., 2000; Anderson und Konz, 2001; Unick et al., 2011). In diesen Untersuchungen wurden Hinweise gefunden die nahelegen, dass eine Gewichtsreduktion mit erhöhter Lebenserwartung assoziiert sein kann. Dies kann vor allem die kardiovaskulär- und diabetes-bedingte Sterblichkeit reduzieren. Eine Gewichtsabnahme führt zu einer signifikanten Verbesserung der wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (Serum-Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Blutglucose) (Anderson und Konz, 2001). Durch die Gewichtsreduktion wird die Glucose-Stoffwechsellage signifikant verbessert und vor allem mikrovaskuläre Komplikationen können vermieden werden (Unick et al., 2011).

Gewichtszunahmen, die durch Antidiabetika hervorgerufen werden, könnten die Therapieadhärenz negativ beeinflussen und sich auch auf die sonstige Mitarbeit der Patienten auswirken. Nehmen die Patienten trotz einer Diät aufgrund der Medikamenteneinnahme zu,

könnte das dazu führen, dass die Patienten ihre Diät aufgrund der offensichtlichen Unwirksamkeit abbrechen und wieder in alte Ernährungsmuster zurückfallen. Einige Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe und Insulin, bewirken jedoch eine Gewichtszunahme (AkdÄ, 2009), was neben den mit Adipositas einhergehenden zunehmenden makrovaskulären Risiken psychologisch, über eine mögliche Demotivation, zu mangelnder Therapietreue und Unzufriedenheit bei den Patienten führen kann. Lernen am Erfolg (hier: Gewichtsabnahme) ist verhaltenspsychologisch deutlich erfolgversprechender als Vermeidung von Misserfolg (hier: therapeutische Gewichtszunahme) oder Verhaltensänderung nach Misserfolg.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Gewichtsveränderung einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse [kg]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -3,8; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,18; MWD [95%-KI]: -4,98 [-5,70;-4,26]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -3,42; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,3; MWD [95%-KI]: -4,72 [-5,63;-3,80]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse [kg]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -4,05; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,18; MWD [95%-KI]: -5,23 [-5,96;-4,50]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,66; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,3; MWD [95%-KI]: -4,95 [-5,88;-4,023]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust ≥10% erreichten, einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 8,9%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 0,7%; OR [95%-KI]: 13,52 [3,17;57,66]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 8,2%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 0,4%; OR [95%-KI]: 24,78 [3,32;184,77]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 9,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 0,7%; OR [95%-KI]: 13,84 [3,25;59,04]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 9,1%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 0,4%; OR [95%-KI]: 27,79 [3,74;206,58]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust ≥5% erreichten, einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 34,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 3,9%; OR [95%-KI]: 13,02 [6,79;24,97]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 32,6%; Glimepirid, Anzahl Patienten:

4,6%; OR [95%-KI]: 9,94 [5,40;18,30]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 42,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 3,9%; OR [95%-KI]: 17,99 [9,41;34,42]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 35,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten: 4,6%; OR [95%-KI]: 11,31 [6,15;20,79]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Daraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Gewichtsveränderung (Gewichtsverlust ≥10% und Gewichtsverlust ≥5%).

In einer Analyse zur Zusammensetzung des Körpergewebes im Rahmen der Studie DIA3009 (Cefalu et al., 2013b) konnte für die gesamte Studienpopulation nach 52 Wochen gezeigt werden, dass bei den Patienten in den Canagliflozin-Armen etwa 2/3 des Gewichtsverlustes auf den Verlust von Fettgewebe zurückzuführen ist (1/3 des Gewichtsverlustes ist auf den Verlust von fettfreier Masse zurückzuführen). Die Gewichtserhöhung im Glimepirid-Arm konnte im Fettgewebe und in den fettfreien Körpermaßen nachgewiesen werden. Die Analyse mittels CT Messungen des abdominalen Fettgewebes in den Canagliflozin-Armen konnte zeigen, dass eine etwa gleichwertige Reduktion des viszeralen und des subkutanen Fettgewebes stattgefunden hat (Cefalu et al., 2013b). Das viszerale Fettgewebe ist mit metabolischen und kardiovaskulären Komplikationen assoziiert. Weitere Analysen zeigten, dass weitere gewichtsrelevante Parameter, dazu gehören der BMI und der Hüftumfang, reduziert werden konnten (Janssen Research & Development, 2012c).

Blutdrucksenkung:

Typ-2-Diabetes-mellitus ist häufig mit hohem Blutdruck assoziiert (Basile, 2013; Wilke et al., 2013). Das ohnehin schon durch den Typ-2-Diabetes-mellitus sowie möglicherweise durch Übergewicht und fettreiche Ernährung bei vielen Diabetikern erhöhte kardiovaskuläre Risiko wird durch hohen Blutdruck noch weiter verstärkt. 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, 1998b; Adler et al., 2000). Eine begleitende Behandlung der Hypertonie wird daher grundsätzlich in den deutschen Leitlinien zur Diabetes-Therapie explizit empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; BÄK et al., 2013). Bereits moderate Absenkungen des systolischen Blutdrucks zwischen 2 und 5 mmHg senken signifikant die kardiovaskuläre Mortalität (Whelton et al., 2002). Die moderate Senkung des Blutdrucks durch Canagliflozin ist daher ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden. Die Blutdrucksenkung wird deshalb als Surrogatendpunkt für das kardiovaskuläre Risiko in diesem Dossier mit berücksichtigt.

Nach 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt systolischer Blutdruck einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse [mmHG]; 104 Wochen:

Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -2,88; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 0,42; MWD [95%-KI]: -3,30 [-5,59;-1,01]). Nach 52 Wochen zeigt sich ein Vorteil für Canagliflozin, der jedoch nicht statistisch signifikant war (Primäre Analyse [mmHG]; Veränderung adj. MW: -3,84; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -1,86; MWD [95%-KI]: -1,98 [-4,04;0,078]). Bei einer Gabe von 300 mg Canagliflozin im Vergleich zu Glimepirid ergab sich nach 52 und 104 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin (Primäre Analyse [mmHG]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -5,61; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -1,86; MWD [95%-KI]: -3,75 [-5,85;-1,65]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,42; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 0,42; MWD [95%-KI]: -3,84 [-6,17;-1,51]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden, wobei die Unterschiede in der Unterstützenden Analyse durchweg signifikant waren und in der Sensitivitätsanalyse für 52 Wochen mit 100 mg Canagliflozin das Signifikanz-Kriterium verfehlten.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse für den Endpunkt diastolischer Blutdruck keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe (Primäre Analyse [mmHG]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -1,87; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -1,27; MWD [95%-KI]: -0,60 [-1,92;0,72]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -1,74; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,56; MWD [95%-KI]: -1,18 [-2,69;-0,32]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Nach 52 Wochen ergab die Primäre Analyse für den **Endpunkt diastolischer Blutdruck einen statistisch signifikanten Vorteil** der Metformin+Canagliflozin (300 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe. Nach 104 Wochen verfehlte der Gruppenunterschied das Signifikanz-Niveau jedoch knapp (Primäre Analyse [mmHG]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,03; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -1,27; MWD [95%-KI]: -1,76 [-3,10;-0,42]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -2,03; Glimepirid, Veränderung adj. MW: -0,56; MWD [95%-KI]: -1,47 [-3,01;0,07]). Im Rahmen der Unterstützenden Analyse wurden für 52 und 104 Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gefunden, im Rahmen der Sensitivitätsanalyse ebenfalls für Woche 52.

Daraus ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Blutdrucksenkung (systolischer Blutdruck und diastolischer Blutdruck).

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. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da sowohl ein gelegentliches Auftreten höhergradiger unerwünschter

Ereignisse als auch ein längerfristiges Vorhandensein niedriggradiger unerwünschter Ereignisse zu einer Verringerung der Therapieadhärenz und damit der therapeutischen Wirksamkeit führen können. Weiterhin können unerwünschte Ereignisse mit einer Reduktion der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit der Patienten assoziiert sein.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat (alle UE), keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe. Nach 52 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Metformin+Canagliflozin (300 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Glimepirid-Gruppe. Nach 104 Wochen wurde jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Metformin+Glimepirid detektiert (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 66,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten 58,9%; OR [95%-KI]: 1,39 [0,99;1,96];104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 75,5%; Glimepirid, Anzahl Patienten 64,3%; OR [95%-KI]: 1,70 [1,18;2,45]). Der Unterschied wurde jedoch in der unterstützenden und in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt. Der signifikanter Unterschied bei 300 mg Canagliflozin vs. Glimepirid nach 104 Wochen könnte demzufolge darauf zurück zu führen sein, dass der Glimepirid-Arm in der primären Analyse zensiert wurde und die Ereignisraten daher geringer ausfallen.

Nach 52 und 104 Wochen ergaben die Analysen der Endpunkte

- Anzahl der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes UE auftrat
- Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zum Abbruch der Studie führte
- Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen
- Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder verlängerte

keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg oder 300 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe.

Des Weiteren wurden die UE von speziellem Interesse betrachtet.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der weiblichen Patienten mit Genitalinfektionen** einen statistisch signifikanten Vorteil für die Metformin+Glimepirid-Gruppe im Vergleich zu Metformin+Canagliflozin (100 mg)- (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 17,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 2,2%; OR [95%-KI]: 9,51 [2,79;32,43]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 19,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 2,2%; OR [95%-KI]: 10,59 [3,12;35,95]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten:

25,0%; Glimepirid, Anzahl Patienten 2,2%; OR [95%-KI]: 14,67 [4,40;48,86]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 25,0%; Glimepirid, Anzahl Patienten 2,2%; OR [95%-KI]: 14,67 [4,40;48,86]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der männlichen Patienten mit Genitalinfektionen** einen statistisch signifikanten Vorteil für Metformin+Glimepirid im Vergleich zu Metformin+Canagliflozin (100 mg) (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 5,4%; Glimepirid, Anzahl Patienten 0,0%; OR [95%-KI]: 18,32 [1,05;320,35];104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 6,7%; Glimepirid, Anzahl Patienten 0%; OR [95%-KI]: 22,64 [1,31;390,02]). Für die Metformin+Canagliflozin (300 mg) Gruppe wurde in der Primären Analyse nach 52 und 104 Wochen **kein statistisch signifikanter Unterschied** gegenüber der Metformin+Glimepirid Gruppe gefunden. In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse der **Anzahl der Patienten mit einer Infektion der Harnwege keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg oder 300 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse des Endpunkts **Anzahl der Patienten mit osmotischer Diurese** einen statistisch signifikanten Vorteil für Metformin+Glimepirid im Vergleich zu Metformin+Canagliflozin (100 mg) (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 5,3%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 5.28 [1.51, 18.44]; 104 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 5,3%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 5,26 [1,51; 18,37]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 5,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 5,78 [1,67, 20,07]; 104 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 5,8%; Glimepirid, Anzahl Patienten 1,0%; OR [95%-KI]: 5,78 [1,67;20,07]). In der Unterstützenden Analyse und der Sensitivitätsanalyse wurden gleichwertige Effekte gefunden. Es gab ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 und 104 Wochen ergab die Primäre Analyse der **Anzahl der Patienten mit einer reduziertem intravaskulärem Volumen keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg oder 300 mg)- und der Metformin+Glimepirid-Gruppe.

Bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich kein Nachteil im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens für Canagliflozin in Kombination mit Metformin aus folgenden Gründen:

Die Anzahl der Genital- und Harnwegsinfektionen war generell gering und Schweregrad war mild bis moderat. Sie konnten mit den gängigen Behandlungsmethoden leicht therapiert

werden und rezidivierten in der Regel nicht. Die UE aufgrund osmotischer Diurese waren ebenfalls größtenteils mild und kein Ereignis wurde als schwer eingestuft. Sie waren leicht behandelbar (Cefalu et al., 2013b).

Lebensqualität:

In der Gesamtpopulation der Studie DIA3009 ergab die Analyse nach 52 Wochen anhand des IWQOL-Lite Fragebogens einen statistisch signifikanten Vorteil für Metformin+Canagliflozin 100 mg im Vergleich zu den Metformin+Glimepirid behandelten Patienten (Gesamtpopulation [Gesamtscore]; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg , Veränderung adj. MW 4,74; Glimepirid, Veränderung adj. MW: 1,67; MWD [95%-KI]: 3,07 [1,39;4,75]), der jedoch für die Kombination Metformin+Canagliflozin 300 mg nicht gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse des SF-36v2 und EQ-5D Fragebogens zeigten nur eine numerische Verbesserung der Lebensqualität in den jeweiligen behandelten Armen, allerdings keine signifikanten Gruppenunterschiede beim Vergleich der untersuchten Behandlungsregime.

In den Daten der deutschen Zielpopulation wurden zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung zur Vollständigkeitsprüfung Fehler gefunden, so dass diese Auswertung zur finalen Dossiereinreichung eingefügt wird.

Subgruppenanalysen:

Für die Subgruppen Alter, Geschlecht und Region zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Auch für die Subgruppe Metformin Dosis zu Baseline (<2500 mg/ ≥2500 mg) zeigte sich keine Interaktion zwischen den Subgruppen. Die Metformin Dosierung hat somit weder einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit, noch auf das Ausmaß des Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin.

Die Subgruppe „Alter <55 Jahre und BMI ≥30“ stellt in der Versorgung des Typ-2-Diabetes-mellitus eine Gruppe mit besonderer Versorgungsrelevanz dar. Diese Patienten haben aufgrund eines frühen Erkrankungsbeginns und der langen Diabetesdauer ein hohes Risiko für Folgeerkrankungen. Darüber hinaus wird das Risiko für Sekundärkomplikationen durch das Übergewicht und dem hiermit einhergehenden metabolischem Syndrom deutlich erhöht. (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.1) Für die Subgruppe „Alter <55 Jahre und BMI ≥30“ konnte gezeigt werden, dass besonders jüngere übergewichtige Patienten von einer Behandlung mit Canagliflozin profitieren. Dies ist dadurch zu erklären, dass Canagliflozin eine bessere Wirksamkeit bei Patienten mit normaler bzw. nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion besitzt (eGFR ≥60ml/min/1,73m^2) (EMA, 2013a). Da die Prävalenz für moderate bis schwere Nierenerkrankungen mit dem Alter steigt (Coresh et al., 2007), weisen vornehmlich jüngere Patienten eine gute Nierenfunktion auf. Darüber hinaus ist der durch Canagliflozin induzierte Gewichtsverlust besonders bei übergewichtigen Patienten therapeutisch relevant. Übergewichtige Patienten neigen eher zu einer ausgeprägteren Insulinresistenz als normalgewichtige (Reaven, 1995), woraus sich eine bessere Wirksamkeit von *insulinunabhängigen* Wirkmechanismen (z.B. Canagliflozin) im Gegensatz zu Therapien auf Basis insulinabhängiger Wirkmechanismen (z.B. Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren) herleiten lässt. **Dementsprechend zeigte sich eine signifikant bessere Blutzuckersenkung und Gewichtsreduktion für diese Patientengruppe**. Da es sich jedoch um gleichgerichtete Effekte handelt sind diese nicht fazitrelevant. Es wird für diese Patientengruppe kein gesonderter Zusatznutzen gefordert.

Beschreibung des Zusatznutzens gegenüber der aVT Sitagliptin in Kombination mit Metformin:

Zusätzlich zu der im Beratungsgespräch mit dem G-BA festgelegten Vergleichstherapie (Metformin + SU), wird im **AWG B eine zusätzliche alternative Vergleichstherapie (aVT) Metformin + DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin)**, für diejenigen Patienten, für welche die zVT Metformin+SU nicht in Frage kommt, dargestellt. Für diese Fragestellung liegt mit der Studie DIA 3006 eine direktvergleichende Studie vor.

Die Tatsache, dass Sitagliptin in Kombination mit Metformin einen Zusatznutzen (insbesondere aufgrund des geringen Hypoglykämierisikos) vom G-BA zugesprochen bekommen hat, macht die generelle Bedeutung dieses Wirkstoffs in diesem

Anwendungsgebiet deutlich und unterstreicht die Notwendigkeit eines Vergleichs von Canagliflozin auch gegenüber Sitagliptin als einem Vertreter der DPP-4-Inhibitoren.

Bei einem Teil der Zielpopulation sind SU aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos ungeeignet. Hier sind z.B. besonders Patienten betroffen, die ein bereits erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorweisen und die durch Ihren Beruf ggf. nicht die Möglichkeit haben regelmäßig Nahrung zu sich zunehmen und durch eine erhöhte Gefahr auf Hypoglykämien eine zusätzliche Eigen- und Fremdgefährdung z.B. im Straßenverkehr darstellen.

Die SGLT-2-Inhibitoren sind in der Therapiekaskade auf gleicher Stufe mit den DPP-4 Inhibitoren. Beide Wirkprinzipien sind aufgrund ihres vergleichbar geringen Hypoglykämierisikos in Kombination mit Metformin bei Patienten mit erhöhter Gefährdung für Hypoglykämien einsetzbar, **wobei Canagliflozin 300 mg bezüglich der HbA_{1c} Senkung gegenüber Sitagliptin statistisch signifikant überlegen war**. Aus diesem Grund wurde für diese Hypoglykämie-sensitiven Patienten, bei denen eine Insulintherapie aufgrund der noch intakten Beta-Zell Funktion zu früh wäre, oder aus andere Gründen nicht in Frage kommt im AWG B als zusätzliche alternative Vergleichstherapie Sitagliptin als Vertreter der DPP-4 Inhibitoren gewählt. Sitagliptin wurde kürzlich vom G-BA ein Zusatznutzen zugesprochen und dient in Kombination mit Metformin in diesem Dossier als aVT bei Patienten mit erhöhter Hypoglykämie-Gefahr, bei denen SU ungeeignet ist bzw. für die Insulin noch nicht in Frage kommt.

Bei der Studie DIA3006 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv und placebokontrollierte, direkt vergleichende Phase-III-Studie mit den vier Behandlungsarmen Canagliflozin 100 mg, Canagliflozin 300 mg, Sitagliptin 100 mg und Placebo, jeweils in Kombination mit Metformin. Im Rahmen dieses Dossiers werden nur die Canagliflozin-Arme und der Sitagliptin-Arm betrachtet. Es wurden erwachsene Frauen und Männer (18-80 Jahre) mit Typ-2-Diabetes-mellitus eingeschlossen, deren Blutzucker unter Behandlung mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrolliert war. Die Studie hatte eine zweiwöchige einfachblinde Run-in Phase mit Placebo, an die sich eine doppelblinde aktiv und placebokontrollierte Behandlungsphase und eine doppelblinde aktiv kontrollierte Verlängerungsphase anschlossen. Die Dauer der Behandlungsphase und der Verlängerungsphase betrugen je 26 Wochen (Gesamtdauer 52 Wochen). Die Untersuchungen wurden primär in Nordamerika und Europa durchgeführt (kein Zentrum in Deutschland).

Da über 80% der Studienpopulation der deutschen Zielpopulation entsprachen, wurde für die Bewertung des Zusatznutzens von Canagliflozin+Metformin gegenüber der aVT Sitagliptin+Metformin die Studienpopulation herangezogen.

Ergebnisse aus RCT:

Mortalität (Gesamtrate):

Nach 52 Wochen ergaben sich **keine signifikanten Unterschiede** der Gesamtmortalität zwischen der Metformin+Canagliflozin 100 mg und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe. Auch bei einer Behandlung mit 300 mg Canagliflozin konnten keine Unterschiede zu einer Behandlung mit Sitagliptin jeweils in Kombination mit Metformin festgestellt werden.

Morbidität (Gesamtrate):

Hypoglykämien:

Nach 52 Wochen ergaben sich **keine signifikanten Unterschiede** für die Endpunkte Anzahl aller Hypoglykämien, Anzahl der schweren Hypoglykämien, Anzahl der symptomatischen Hypoglykämien und Anzahl der symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe. Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe.

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}):

Nach 52 Wochen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe. Jedoch konnte **ein signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Canagliflozin (300 mg)** im Vergleich zu Sitagliptin detektiert werden (Werte in [%]; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -0,88; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,72; MWD [95%-KI]: -0,16 [-0,3;-0,02]).

Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle (gemessen am HbA_{1c}) und den Hypoglykämien

Die Ergebnisse für den Endpunkt Hypoglykämien werden auch zusammen mit dem Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) beurteilt (herangezogene Methodik Tabelle 4-7). Für die Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus entscheidende gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle konnte kein Unterschied in Bezug auf die symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien festgestellt werden, jedoch zeigte sich ein **statistisch signifikanter Vorteil für Canagliflozin 300 mg** in Bezug auf die HbA_{1c}-Senkung. Aus der HbA_{1c} Senkung allein wird jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet.

Auch bei der Betrachtung der Anzahl der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert von <6,5% oder <7% ohne symptomatische Hypoglykämien erreichten, ergibt sich **kein signifikanter Unterschied zugunsten** einer Behandlungsoption.

Gewichtsveränderung:

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **Gewichtsveränderung einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (Werte in [kg], 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -3,16; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -1,0; MWD [95%-

KI]: -2,16 [-2,73;-1,59]). Die Effektrichtung der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprach der Effektrichtung der 100 mg Gruppe (Werte in [kg], 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,54; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -1,0; MWD [95%-KI]: -2,54 [-3,11;-1,97]).

Nach 52 Wochen ergab die Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust ≥10% erreichten, einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 6,8%; Sitagliptin, Anzahl Patienten: 1,7%; OR [95%-KI]: 4,26 [1,73;10,53]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 8,6%; Sitagliptin, Anzahl Patienten: 1,7%; OR [95%-KI]: 5,47 [2,25;13,27]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **Anzahl der Patienten, die einen Gewichtsverlust ≥5% erreichten, einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 31,5%; Sitagliptin, Anzahl Patienten: 12,1%; OR [95%-KI]: 3,33 [2,26;4,90]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 36,4%; Sitagliptin, Anzahl Patienten: 12,1%; OR [95%-KI]: 4,14 [2,82;6,08]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Daraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Gewichtsveränderung (Gewichtsverlust ≥10% und Gewichtsverlust ≥5%).

Blutdrucksenkung:

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des **systolischen Blutdrucks** einen **statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (Werte in [mmHG], 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -2,99; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,1; MWD [95%-KI]: -2,89 [-4,58;-1,2]). Die Effektrichtung der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprach der Effektrichtung der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Werte in [mmHG], 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -3,99; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,1; MWD [95%-KI]: -3,9 [-5,59;-2,21]).

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **diastolischer Blutdruck einen statistisch signifikanten Vorteil** für die Metformin+Canagliflozin (100 mg)- im Vergleich zu der Metformin+Sitagliptin-Gruppe (Werte in [mmHG], 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Veränderung adj. MW: -1,95; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,44; MWD [95%-KI]: -1,5 [-2,54;-0,46]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Canagliflozin-Gruppe (Werte in [mmHG], 52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Veränderung adj. MW: -2,07; Sitagliptin, Veränderung adj. MW: -0,44; MWD [95%-KI]: -1,63 [-2,67;-0,59]).

Es besteht ein **geringer Zusatznutzen** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Blutdrucksenkung (systolischen und diastolischer Blutdruck).

Unerwünschte Ereignisse (UE):

Nach 52 Wochen ergab die Analyse der Anzahl der Patienten, **Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat (alle UE)**, einen statistisch signifikanten Vorteil für die Metformin+Sitagliptin im Vergleich zu der Metformin+Canagliflozin-Gruppe (100 mg)- (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 72,3%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 64,5%; OR [95%-KI]: 1,44 [1,05;1,96]). Für die 300 mg Canagliflozin Gruppe wurde nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zu der Sitagliptin Gruppe für den Endpunkt Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat (alle UE) gefunden. Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 Wochen ergab die Analyse der Endpunkte

- Anzahl der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes UE auftrat
- Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zum Abbruch der Studie führte
- Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen
- Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder verlängerte

keine signifikanten Unterschiede zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg und 300 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe.

Des Weiteren wurden die UE von speziellem Interesse betrachtet.

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **Anzahl der weiblichen Patienten mit Genitalinfektionen** einen statistisch signifikanten Vorteil für Metformin+Sitagliptin im Vergleich zu Metformin+Canagliflozin (100 mg)- (Primäre Analyse; 52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 8,2%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,6%; OR [95%-KI]: 5,33 [2,19;12,96]). Die Ergebnisse der 300 mg Canagliflozin-Gruppe entsprachen den Ergebnissen der 100 mg Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 7,9%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,6%; OR [95%-KI]: 5,15 [2,11;12,55]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Nach 52 Wochen ergab die Analyse der Endpunkte

- Anzahl der männlichen Patienten mit Genitalinfektionen,
- Anzahl der Patienten mit einer Infektion der Harnwege
- Anzahl der Patienten mit einem reduziertem intravaskulärem Volumen

keinen signifikanten Unterschied zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg und 300 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe.

Nach 52 Wochen ergab die Analyse für den Endpunkt **Anzahl der Patienten mit osmotischer Diurese** einen statistisch signifikanten Vorteil für die Metformin+Sitagliptin- im Vergleich zu der Metformin+Canagliflozin (100 mg)-Gruppe (52 Wochen: Canagliflozin 100 mg, Anzahl Patienten: 8,2%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,9%; OR [95%-KI]: 4,55 [1,97;10,50]). Für die Metformin+Canagliflozin (300 mg)- Gruppe wurden **keine statistisch signifikanten Unterschiede** gegenüber der Metformin+Sitagliptin-Gruppe gefunden (52 Wochen: Canagliflozin 300 mg, Anzahl Patienten: 4,4%; Sitagliptin, Anzahl Patienten 1,9%; OR [95%-KI]: 2,34 [0,95;5,75]). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen dem OR, dem RR und der RD.

Bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich kein Nachteil im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens für Canagliflozin in Kombination mit Metformin aus folgenden Gründen:

Die Anzahl der Genital- und Harnwegsinfektionen war generell gering und Schweregrad war mild bis moderat. Sie konnten mit den gängigen Behandlungsmethoden leicht therapiert werden und rezidivierten in der Regel nicht. Die UE aufgrund osmotischer Diurese waren ebenfalls größtenteils mild und kein Ereignis wurde als schwer eingestuft. Sie waren leicht behandelbar (Cefalu et al., 2013b).

Lebensqualität:

Nach 52 Wochen ergab die Analyse des Endpunkts **gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 und des IWQOL-Lite** keine signifikanten Unterschiede zwischen der Metformin+Canagliflozin (100 mg)- und der Metformin+Sitagliptin-Gruppe. Auch bei der Betrachtung der 300 mg Dosierung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Subgruppenanalysen:

Für die Subgruppen Alter, Geschlecht und Regionen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

<u>Langfristige kardiovaskuläre Sicherheit von Canagliflozin:</u>

Die aktuelle Studienlage zeigt positive Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z.B. Gewicht und Blutdruck. Die derzeit vorliegenden Daten sind jedoch auf eine Beobachtungszeit von 2 Jahren beschränkt, kardiovaskuläre Ereignisse treten dagegen zu späteren Zeitpunkten auf. Aus diesem Grund wird das langfristige kardiovaskuläre Profil von Canagliflozin gegenwärtig in 2 weiteren Studien untersucht:

CANVAS: Um die „Nicht-Unterlegenheit“ von Canagliflozin versus Placebo zusätzlich zu einer stabilen blutzuckersenkenden Therapie zu prüfen, wird gegenwärtig eine prospektive kardiovaskuläre Verträglichkeitsstudie (CANVAS) mit insgesamt 4.330 Typ-2-Dabetikern

mit einem erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥2 CV-Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis durchgeführt (Janssen Research & Development, 2012a; Neal et al., 2013). Die Studie untersucht den Einfluss von Canagliflozin 100 mg und 300 mg auf einen kombinierten primären Endpunkt mit folgenden Ereignissen: kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina pectoris. Die CANVAS-Studie wurde im Dezember 2009 gestartet und läuft voraussichtlich noch bis Ende 2017.

CANVAS-R: Zusätzlich wird eine weitere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Studie bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (≥2 CV-Risikofaktoren) oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis vorbereitet (Janssen Research & Development, 2013b). Die CANVAS R-Studie wird den Einfluss von Canagliflozin vs. Placebo zusätzlich zu einer blutzuckersenkenden und einer kardiovaskulären Therapie auf den Verlauf einer Albuminurie untersuchen. Albuminurie stellt einen wichtigen Risikomarker für das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie und für das Auftreten einer Nierenschädigung dar. Erste Ergebnisse werden voraussichtlich Ende 2017 erwartet.

Meta-Analyse: Es wurde eine prospektive, vorab spezifizierte Meta-Analyse bzgl. adjustierter bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse bei 9.632 Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus aus den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 durchgeführt, in der auch die 4.330 Patienten (44,9%) der CANVAS-Studie (Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko oder einem zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis) eingeschlossen waren. Die Hazard-Ratio für Canagliflozin (100 mg und 300 mg gepoolt) versus kombinierten aktiven und Placebo-Komparatoren betrug für den zusammengesetzten primären Endpunkt (Zeit bis zum Eintreten der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt und instabile Angina, die eine Hospitalisierung erforderlich machte) sowie für alle einzelnen Endpunkte <1 (z.B. kardiovaskulärer Tod, nicht tödliche und tödliche Herzinfarkte, instabile Angina: 0,91 [95% KI: 0,68; 1,22]), mit Ausnahme von den tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfällen: 1,47 [95% KI: 0,83; 2,59]) (EMA, 2013a). In der Mehrzahl handelte es sich um nicht tödliche Schlaganfälle, wobei ein vergleichbares Ergebnis hinsichtlich der einzelnen Dosierungen (100 bzw. 300 mg) feststellbar war. Bzgl. der Pathogenese ist aktuell unklar, ob die Erhöhung der nicht tödlichen Schlaganfälle zufallsbedingt oder auf die Canagliflozin-Behandlung zurück zu führen sind. Dieser Umstand wird weiter evaluiert in Form von weiteren Outcome-Studien bzw. PSURs/ PBRERs. Die EMA bestätigte aufgrund dieser Daten analog zur FDA, dass ein ausgeglichenes kardiovaskuläres Risiko für Canagliflozin besteht (EMA, 2013a).

Des Weiteren gibt es aus der Meta-Analyse weitere Daten, die darauf hinweisen, dass Patienten mit einem niedrigen kardiovaskulären Profil (nicht CANVAS Patienten) möglicherweise einen Vorteil bzgl. des kardiovaskulären Risikos haben (EMA, 2013a) (Abbildung 4-10).

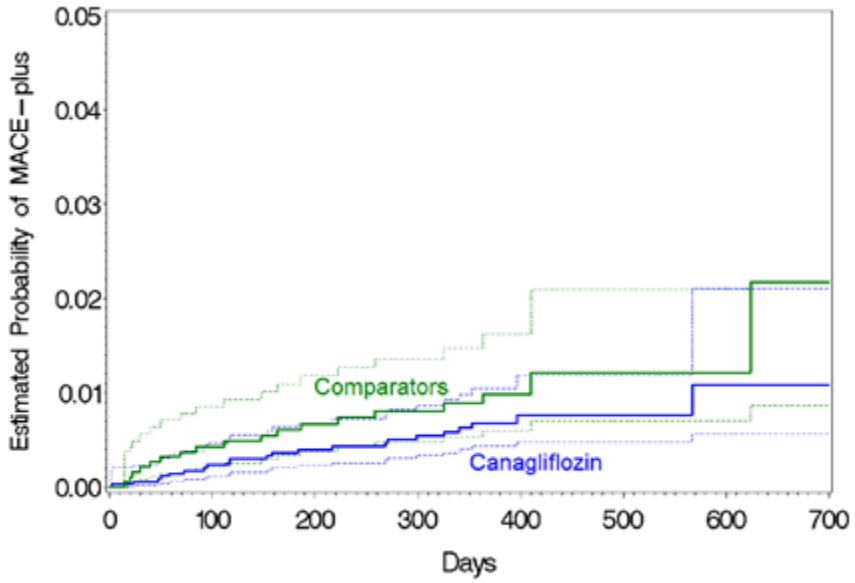


Abbildung 4-10: Geschätzte Wahrscheinlichkeit und 95% KI der MACE-plus (MACE inkl. Endpunkt instabile Angina pectoris) für allen Studien bis auf die CANVAS Studie (FDA, 2013)

Onkologisches Profil:

Wie von der EMA bestätigt, liegen keine Hinweise für ein Tumorrisiko unter Canagliflozin Behandlung vor (EMA, 2013a).

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Die im Folgenden dargestellten Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen beziehen sich auf Canagliflozin in Kombination mit Metformin. Aus den Ergebnissen dieser Nutzenbewertung zeigt sich mit der Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität), dass die Therapie mit Canagliflozin in Kombination mit Metformin klare klinisch relevante Vorteile im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen in Kombination mit Metformin bietet.

Der Wirkmechanismus von Canagliflozin, der *unabhängig von Insulin* sowie von der Funktionalität der Pankreaszellen ist, senkt den Blutzucker, ohne von einer Insulinresistenz beeinträchtigt zu werden. Dieser innovative Wirkmechanismus bietet gegenüber den Sulfonylharnstoffen mehrere potentielle Vorteile für den Patienten, die durch die hier dargestellten Ergebnisse bestätigt werden:

- Für alle Endpunkte in Bezug auf die Hypoglykämie (alle Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, symptomatische Hypoglykämien, sowie symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von

Canagliflozin gegenüber der zVT Glimepirid. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Hypoglykämien, da es sich um eine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen handelt. Wie oben gezeigt sind die Unterschiede hinsichtlich Hypoglykämien auf Unterschiede hinsichtlich der zu vergleichenden Medikamente zurückzuführen, sie sind weder durch potentiell unterschiedliche Therapiestrategien (HbA_{1c}-Verläufe von Canagliflozin und Glimepirid sind ähnlich) noch durch die teilweise verwendeten 2mg-Titrationsschritte von Glimepirid beeinflusst (ähnliche Muster des zeitlichen Auftretens von Hypoglykämien unabhängig von der Glimepirid-Titrationsstufe).

- Bei der Gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und HbA_{1c} zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die dokumentierten und symptomatischen Hypoglykämien bei gleichbleibender HbA_{1c}-Senkung nach 52 Wochen und einem Vorteil bei der HbA_{1c}-Senkung nach 104 Wochen. Daraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien.

- Für den Endpunkt Gewichtsveränderung zeigt sich sowohl kurz- als auch langfristig eine statistisch signifikante und klinisch relevante Gewichtsreduktion im Vergleich zu einer Gewichtszunahme unter Sulfonylharnstoff (Gesamtreduktion, Reduktion von >5% und >10%). Dabei sind etwa 2/3 des Gewichtsverlustes auf den Verlust von Fettgewebe (inklusive Reduktion des viszeralen Fettgewebes) zurückzuführen. Weitere Analysen zeigten, dass weitere gewichtsrelevante Parameter reduziert werden konnten, dazu gehören der BMI und der Hüftumfang. Daraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Canagliflozin in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Gewichtsveränderung.

- Es zeigt sich eine statistisch signifikant stärkere Senkung des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei einer Behandlung mit Canagliflozin im Vergleich zu Glimepirid jeweils in Kombination mit Metformin. Die Senkung des Blutdrucks könnte ein entscheidender Faktor zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgeschäden sein. Daraus ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** in Bezug auf die Blutdrucksenkung für Canagliflozin in Kombination mit Metformin.

Die Gesamtanzahl unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat welches zum Abbruch der Studie führte, akutes Nierenversagen und die Anzahl der Patienten, bei denen ein UE auftrat, welches zu einem Krankenhausaufenthalt führte oder verlängerte, unterscheidet sich in den beiden Behandlungsarmen nicht. Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse zeigt sich bei den Genitalen Infektionen, und der osmotische Diurese ein signifikanter Vorteil zugunsten der Vergleichstherapie Glimepirid in Kombination mit Metformin.

Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse zeigt sich bei den genitalen Infektionen, und der osmotische Diurese ein signifikanter Vorteil zugunsten der Vergleichstherapie Glimepirid in Kombination mit Metformin.

Bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich kein Nachteil im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens für Canagliflozin in Kombination mit Metformin aus folgenden Gründen:

Die Anzahl der Genital- und Harnwegsinfektionen war generell gering und Schweregrad war mild bis moderat. Sie konnten mit den gängigen Behandlungsmethoden leicht therapiert werden und rezidivierten in der Regel nicht. Die UE aufgrund osmotischer Diurese waren ebenfalls größtenteils mild und kein Ereignis wurde als schwer eingestuft. Sie waren leicht behandelbar (Cefalu et al., 2013b).

Die folgende Tabelle stellt die Quantifizierung des Zusatznutzens Canagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff jeweils in Kombination mit Metformin zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar.

Tabelle 4-161: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+Sulfonylharnstoff

Endpunkt	**Quantifizierung des Zusatznutzens**	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität	Kein Zusatznutzen	Beleg
Hypoglykämien (alle Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, symptomatische Hypoglykämien, sowie symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien)	Beträchtlich	Beleg
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA_{1c}	Beträchtlich	Beleg
Gewichtsveränderung	Beträchtlich	Beleg
Blutdrucksenkung	Gering	Beleg
Unerwünschte Ereignisse*	Kein Schaden	Beleg
Lebensqualität	Kein Zusatznutzen	Beleg

* Bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich kein Schaden für Canagliflozin in Kombination mit Metformin

Die Behandlung mit Metformin+Canagliflozin stellt damit eine wirksame, langanhaltende und im Allgemeinen gut verträgliche blutzuckersenkende Therapie mit günstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis und geringem Risiko für die überaus belastenden und potenziell lebensgefährlichen Hypoglykämien dar. Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergibt sich damit ein **Beleg**

auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff.

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht in Frage kommt, ist die Behandlung mit Metformin+DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie anzusehen. Die folgende Tabelle stellt die Quantifizierung des Zusatznutzens Canagliflozin gegenüber Sitagliptin jeweils in Kombination mit Metformin zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar.

Tabelle 4-162: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Metformin+Canagliflozin gegen Metformin+DPP-4-Inhibitoren

Endpunkt	**Quantifizierung des Zusatznutzens**	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität	Kein Zusatznutzen	Beleg
Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA_{1c}	Kein Zusatznutzen	Beleg
Gewichtsveränderung	Beträchtlich	Beleg
Blutdrucksenkung	Gering	Beleg
Unerwünschte Ereignisse*	Kein Schaden	Beleg
Lebensqualität	Kein Zusatznutzen	Beleg

* Bei der Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergibt sich kein Schaden für Canagliflozin in Kombination mit Metformin

Die Vorteile einer Behandlung mit Metformin+Canagliflozin gegenüber Metformin+Sitagliptin sind der Gewichtsverlust und die Blutdrucksenkung. Es ergibt sich damit ein **Beleg auf einen geringen Zusatznutzen** von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin+Sitagliptin.

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 4-163: 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, die unter Metformin Monotherapie in Kombination mit Diät und Bewegung eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle aufweisen (gesamte GKV-Zielpopulation).	Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes, die unter Metformin Monotherapie in Kombination mit Diät und Bewegung eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle aufweisen und für die eine Behandlung mit Sulfonylharnstoff als ungeeignet erachtet wird (gesamte GKV-Zielpopulation).	Beleg auf einen geringen Zusatznutzen

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 2005[13], Molenberghs 2010[14]). 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) (Burzykowski 2006[15]) 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 2006[16]) 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)

---

[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.*
[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.*

– 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, 1998b; 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., 2013). Die Nationale Versorgungsleitlinie 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 Turnball 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 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 Canagliflozin Behandlung, 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; Lavalle-González et al., 2013), sowie in Kombinationstherapie mit Insulin gezeigt (Matthews et al., 2012; Neal et al., 2013) 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 Typ-2-Diabetes-mellitus 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)..

Tabellen 4-164: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Titel	Datenquelle
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.	(Janssen Research & Development, 2012c; Cefalu et al., 2013b; Janssen Research & Development, 2014b)
DIA3006	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 (52-week double-blind phase) - The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4-Inhibitor Comparator Trial)	(Janssen Research & Development, 2012b; Lavalle-González et al., 2013; Janssen Research & Development, 2014a)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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] Anderson, J. W. & Konz, E. C. 2001. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res,* 9 Suppl 4**,** 326S-334S.

[4] 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.

[5] BÄK, KBV & AWMF. 2013. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung, 1. Auflage, Version 2, zuletzt geändert: September. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf [Aufgerufen am 21.01.2014].

[6] Barnett, A. H., Cradock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *International journal of clinical practice,* 64**,** 1121-9.

[7] 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*.

[8] 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.

[9] Brazier, J. E., Harper, R., Jones, N. M., et al. 1992. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. . *BMJ* Jul 18;305**,** 160-4.

[10] Brooks, R. 1996. EuroQol: the current state of play. *Health Policy,* 37**,** 53-72.

[11] Bullinger, M. 1995. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Soc Sci Med,* Nov;41**,** 1359-66.

[12] Büttner, R. & Bollheimer, L. C. 2012. Übersicht-Neue Entwicklungen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit GLP-1-Agonisten. *Arzneimitteltherapie,* 30**,** 109.

[13] Cefalu, W. T., Leiter, L. A., Yoon, K.-H., et al. 2013a. Canagliflozin demonstrates durable glycemic 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].

[14] 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*.

[15] 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.

[16] 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.

[17] ClinicalTrials.gov. 2013a. The CANTATA-D Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). *NCT01106677* [Online]. Verfügbar: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01106677 [Aufgerufen am 21.01.2014].

[18] ClinicalTrials.gov. 2013b. CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - SUlfonylurea (CANTATA-SU): SGLT2 add-on to metformin versus glimepiride. *NCT00968812* [Online]. Verfügbar: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00968812 [Aufgerufen am 21.01.2014].

[19] Coresh, J., Selvin, E., Stevens, L. A., et al. 2007. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association,* 298**,** 2038-2047.

[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. *klinikarzt,* 40 (6+7)**,** 296-299.

[23] EMA. 2013a. 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] EMA. 2013b. CHMP Summary of Opinion (initial authorisation) Invokana (Canagliflozin). Stand: 19 September 2013. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002649/WC500150105.pdf [Aufgerufen am 23.01.2014].

[25] EU CTR. 2014a. 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 *2009-009320-36* [Online]. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009320-36 [Aufgerufen am 21.01.2014].

[26] EU CTR. 2014b. 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. *2009-016525-34* [Online]. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016525-34 [Aufgerufen am 21.01.2014].

[27] Fachinformation Glibenclamid 3.5 mg. Stand: Juli. 2010. Heumann Pharma, . Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 21.01.2014].

[28] Fachinformation Glimepirid 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten. Stand: Juli. 2013. Ratiopharm GmbH, . Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 21.01.2014].

[29] Fachinformation Invokana (Canagliflozin) 100/300 mg Filmtabletten. Stand: November. 2013. Janssen-Cilag International NV.

[30] FDA. 2008. Guidance for Industry. Diabetes mellitus: Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Verfügbar: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf [Aufgerufen am 21.01.2014].

[31] FDA. 2013. Briefing Document NDA 204042. January 10. Verfügbar: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM334550.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].

[32] Fonseca, V. 2003. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *The American journal of medicine,* 115 Suppl 8A**,** 42S-48S.

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

[34] 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].

[35] 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.

[36] G-BA. 2013a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin vom 1. Oktober 2013. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf [Aufgerufen am 21.01.2014].

[37] G-BA. 2013b. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, §19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, hier: Wirkstoff Linagliptin. Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschuss in Berlin am 8. Januar 2013 von 11:45 bis 13:49 - Stenografisches Wortprotokoll-. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-37/Protokoll%20mA_2013-01-08_Linagliptin.pdf [Aufgerufen am 21.01.2014].

[38] G-BA. 2013c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin vom 1. Oktober 2013. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2523/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_TrG.pdf [Aufgerufen am 04.02.2014].

[39] G-BA. 2013d. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM - RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].

[40] Hader C, Beischer W, Braun A, et al. 2004. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. *Diabetes und Stoffwechsel,* 13**,** 31-56.

[41] 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.

[42] Hemmingsen, B., Schroll, J. B., Lund, S. S., et al. 2013. Sulphonylurea as sole therapy for patients with type 2 diabetes mellitus.

[43] Hensley, R. D., Jones, A. K., Williams, A. G., et al. 2005. One-year clinical outcomes for Louisiana residents diagnosed with type 2 diabetes and hypertension. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners,* 17**,** 363-9.

[44] Hsu, P. F., Sung, S. H., Cheng, H. M., et al. 2013. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes care,* 36**,** 894-900.

[45] ICTRP. 2012a. 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 Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial). *EUCTR2009-016525-34-LV*

[Online]. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016525-34-LV [Aufgerufen am 14.02.2014].

[46] ICTRP. 2012b. 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 Analysis - DPP-4 Inhibitor Comparator Trial)_. *NCT01106677* [Online]. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01106677 [Aufgerufen am 14.02.2014].

[47] ICTRP. 2012c. 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). *EUCTR2009-009320-36-NO* [Online]. Verfügbar: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-009320-36-NO [Aufgerufen am 14.02.2014].

[48] 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.

[49] 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].

[50] 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].

[51] IQWiG. 2012. IQWiG-Bericht Nr. 144: Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V - Dossierbewertung. Auftrag A12-11, V. 1.0 (Stand: 29.11.2012). Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].

[52] IQWiG. 2013a. IQWiG-Bericht Nr. 175: Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. Auftrag A13-02, Version 1.0 (Stand 27.06.2013). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27_A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 23.01.2014].

[53] IQWiG. 2013b. IQWiG-Bericht Nr. 178: Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V - Dossierbewertung. Auftrag A13-16, V. 1.0 (Stand: 27.06.2013). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27_A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 04.02.2014].

[54] IQWiG. 2013c. IQWiG-Bericht Nr. 174: Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung. Auftrag A13-01, Version 1.0 (Stand 27.06.2013). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-268/2013-06-27_A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 04.02.2014].

[55] IQWiG. 2013d. Allgemeine Methoden Version 4.1, vom 28. November. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* [Online]. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].

[56] IQWiG. 2013e. IQWiG-Bericht Nr. 161: Addendum zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin) - Addendum. Auftrag A13-14, V. 1.0 (Stand: 12.04.2013). Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A13-14_Addendum-zum-Auftrag-A12-16_Saxagliptin-Metformin.pdf [Aufgerufen am 22.01.2014].

[57] Ismail-Beigi, F., Craven, T., Banerji, M. A., et al. 2010. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*, 376**,** 419-30.

[58] Janssen Research & Development. 2012a. Interim General Safety Report DIA3008: 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. CANVAS. Stand: 22.04.2012.

[59] Janssen Research & Development. 2012b. Clinical Study Report DIA3006: 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 (52-week double-blind phase). The CANTATA-D Trial. Stand: 18.12.2012.

[60] Janssen Research & Development. 2012c. 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.

[61] 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.

[62] Janssen Research & Development 2013b. Clinical Protocol DIA4003: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. The "CANVAS-R" Trial. Stand: 16.10.2013.

[63] Janssen Research & Development 2014a. Zusatzanalysen für die Studie DIA3006.

[64] Janssen Research & Development 2014b. Zusatzanalysen für die Studie DIA3009.

[65] 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.

[66] Kerner, W. & Brückel, J. 2012. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus - Die Praxisempfehlungen der DDG. Aktualisierte Version 2012. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 7**,** S83-S200.

[67] Kersten, S. 2001. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO reports,* 2**,** 282-6.

[68] Kind, P., Dolan, P. & Gudex, C. 1998. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ,* 316**,** 736-741.

[69] 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.

[70] Kolotkin, R. L., Crosby, R. D., Kosloski, K. D., et al. 2001. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. . *Obes Res,* 9**,** 102-111.

[71] Kolotkin, R. L. & Crosby, R. D. 2002. Psychometric evaluation of the impact of weight on quality of life-lite questionnaire (IWQOL-lite) in a community sample. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation,* 11**,** 157-71.

[72] Kulzer, B., Albus, C., Herpertz, S., et al. 2013. DDG Praxis-Leitlinie: Psychosoziales und Diabetes (Teil 1 und 2) -S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes – Langfassung. *Diabetologie* [Online]. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/DuS-246_Leitlinie_Teil1_Psychosoziales_und_Diabetes.pdf & http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/DuS-249_Leitlinie_Teil2_Psychosoziales_und_Diabetes.pdf [Aufgerufen am 23.01.2014].

[73] 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.

[74] Lavalle-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.

[75] 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.*

[76] Lean, M. E., Powrie, J. K., Anderson, A. S., et al. 1990. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association,* 7**,** 228-33.

[77] 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.

[78] Mancia, G. 2007. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *The American journal of cardiology,* 100**,** 3J-9J.

[79] Maruish, M. E. 2011. *User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.).* Lincoln, RI.

[80] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie,* 4**,** 32-64.

[81] 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.

[82] McFarlane, S. I. 2009. Insulin therapy and type 2 diabetes: management of weight gain. *Journal of clinical hypertension,* 11**,** 601-7.

[83] Molenberghs, G. & Kenward, M. 2007. *Missing Data in Clinical Studies*.

[84] Mueller, A. 2011. Psychometric evaluation of the German version of the impact of weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite) questionnaire. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.,* 119**,** 69-74.

[85] Neal, B., Matthews, D., Fulcher, G., et al. 2013. 52-week Effects of Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium Glucose Co-transporter 2, Added to Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. Poster. *World Diabetes Congress of the International Diabetes Federation 2013*.

[86] 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.

[87] PharmNet.Bund. 2014. 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 - 2009-009320-36 - 4035390 *2009-009320-36* [Online]. Verfügbar: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 21.01.2014].

[88] 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.

[89] Polidori, D., Vercrysse, F. & Ferrannini, E. 2012a. Canaglifozin, 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.

[90] 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).

[91] 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.

[92] Reaven, G. M. 1995. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiological reviews,* 75**,** 473-486.

[93] Rinnert, K. 2012. Leitfaden für Betriebsärzte zu Diabetes und Beruf, 2., aktualisierte Auflage November Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/Leitfaden_fuer_Betriebsaerzte_zu_Diabetes_und_Beruf.pdf?src=asp-cu&typ=pdf&cid=2739 [Aufgerufen am 23.01.2014].

[94] 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

[95] 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.

[96] Sluik, D., Boeing, H. & Montonen, J. 2011. Associations Between General and Abdominal Adiposity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus. . *Am J Epidemiol,* 174**,** 22-34.
[97] 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].
[98] stat-tu Inc. 2012a. Summary of Compliance to PRO Instruments. PRO Report DIA3009.
[99] stat-tu Inc. 2012b. Summary of Compliance to PRO Instruments. PRO Report DIA3006.
[100] 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.
[101] Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., et al. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ,* 321**,** 405-12.
[102] The ADVANCE Collaborative Group 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine,* 358**,** 2560-72.
[103] 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*.
[104] Turner, R. C., Millns, H., Neil, H. A., et al. 1998. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ,* 316**,** 823-8.
[105] UK Prospective Diabetes Study Group 1998a. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet,* 352**,** 854-65.
[106] UK Prospective Diabetes Study Group 1998b. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ,* 317**,** 703-13.
[107] UK Prospective Diabetes Study Group 1998c. 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.
[108] Unick, J. L., Beavers, D., Jakicic, J. M., et al. 2011. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes care,* 34**,** 2152-7.
[109] 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.
[110] Ware, J. E. & Sherbourne, D. C. 1992. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). *Medical Care,* 30.
[111] Ware, J. E. 1995. The status of health assessment 1994. *Annu Rev Public Health,* 16**,** 327-354.
[112] Weir, M., Januszewicz, A., Gilbert, R., et al. 2013. Blood Pressure Lowering With Canagliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ADA 2013 Poster.

[113] 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.
[114] Wiesner, T. 2010. Ein aktueller Blick auf eine alte Bekannte: die Hypoglykämie.
[115] 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.
[116] Williamson, D. F., Thompson, T. J., Thun, M., et al. 2000. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes care*, 23**,** 1499-504.
[117] Wing, R. R., Koeske, R., Epstein, L. H., et al. 1987. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Archives of internal medicine*, 147**,** 1749-53.
[118] 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 4-165, Tabelle 4-166 und Tabelle 4-167 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 4-165: 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 4-166: 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 0r 14 or 15 or 16	236
18	8 and 17	226

Tabelle 4-167: 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 Typ-2-Diabetes-mellitus 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

Nicht zutreffend.

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

Nr.	Primär-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	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
2	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 Vergleichstherapie
3	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
4	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
5	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
6	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
7	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

8	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
9	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 Intervention
10	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
11	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
12	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
13	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
14	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
15	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 Intervention
16	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
17	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

18	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
19	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			
20	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 Intervention
21	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
22	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
23	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
24	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
25	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
26	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-	Keine Ergebnisse verfügbar

		search/search?query=eudract_number:2011-000400-17	
27	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
28	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 Falsche Vergleichstherapie
29	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			
30	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
31	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 Vergleichstherapie
32	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
33	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
34	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 .	Falsche Intervention

		ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016366-88-BE	
35	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 Intervention
36	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
37	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
38	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
39	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
40	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
41	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
42	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
43	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

44	NCT01340664	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control onMetformin Monotherapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:13.01.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01340664	Studiendauer 18 Wochen; falsche Dosierung
45	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
46	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
47	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
48	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
49	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
50	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
51	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
52	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
53	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

54	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
55	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 Intervention
56	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
57	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 Vergleichstherapie
PharmNet.Bund - Clinical Trials (CT)			
58	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
59	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
60	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

61	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
62	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 4-168 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 4-168 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-168 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DIA3009

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Nach 52 Wochen:</u>** **Das primäre Ziel:** Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (vom Ausgangswert) bei einer Behandlung mit 100 mg Canagliflozin und 300 mg Canagliflozin verglichen mit Glimepirid nach einer 52-wöchigen Behandlung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie haben. **Sekundäre Ziele:** - Veränderung des Körpergewichtes vom Ausgangswert in jeder Canagliflozin Gruppe verglichen mit der Glimepirid Gruppe - Inzidenz von Hypoglykämien in jeder Canagliflozin Gruppe verglichen mit der Glimepirid Gruppe - Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks vom Ausgangswert in jeder Canagliflozin Gruppe verglichen mit der Glimepirid Gruppe - Veränderung des FPG-Wertes vom Ausgangswert in jeder Canagliflozin Gruppe verglichen mit der Glimepirid Gruppe - Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin im Vergleich zu Glimepirid **<u>Nach 104 Wochen:</u>** **Weitere Endpunkte:** - Pharmakokinetik - Beta-Zell Funktion (d.h. Proinsulin zu Insulin Verhältnis und HOMA2-%B) - Veränderung des Körperumfangs und des Body-Maß-Indexes - Notfallmedikation - Nüchtern-Serum-Lipid-Profile - Glucoseausscheidung im Urin - Körperzusammensetzung (mittels DXA und Messung von viszeralem Körperfett und subkutanem Fett durch Computertomographie im Bauchraum) bei einer Subgruppe von Patienten
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele, dreiarmige Phase-III-Studie; Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das erste Amendment wurde verfasst bevor der erste Patient randomisiert wurde. Gründe waren, eine bessere Behandlung für Patienten innerhalb der Studie zu gewährleisten und Einzelheiten hinzuzufügen, um kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse besser zu handhaben. Darüber hinaus: - Änderung der Screening-Kriterien, um Patienten, die keine Metformintitration und Dosis-Stabilisierungsphase benötigen in die Studie einschließen zu können - An Tag 1 wurde eine Blutzuckermessung per Fingerstick eingeführt - Das Ausschlusskriterium für Serum Creatinin wurden geändert, um es mit der Verpackungsinformation für Metformin anzugleichen - Der akzeptable HbA_{1c}-Bereich für Patienten mit einer Metformin Dosis ≥2.000 mg wurde auf 6,5% bis 9,0% geändert. Das zweite und dritte Amendment wurde nach Randomisierung von 5% und 65% der Patienten eingeführt. Das zweite Amendment wurde eingeführt, um Klärungen über Notfall und Wash-Out-Periode herbeizuführen und Einzelheiten über Knochenbrüche als unerwünschte Ereignisse und das Reporting von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hinzuzufügen. Zusätzlich wurden folgende Änderungen gemacht: - Änderungen der statistischen Analyse einschließlich des Abgleichs des primären Models für Hypoglykämien mit anderen Modellen für Wirksamkeitsendpunkte - Bestimmte unerwünschte Ereignisse wurden neu definiert. Das dritte Amendment wurde eingeführt, um die Ausschlusskriterien für die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zu ändern und damit die Eignung der Patienten zu erweitern. Zusätzlich gab es ein länderspezifisches Amendment für Indien.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Männer und Frauen ab 18 Jahren und bis 80

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Jahre mit Typ-2-Diabetes-mellitus und unter einer momentanen Behandlung durch Metformin, die die folgenden HbA_{1c}-Kriterien erfüllen: - Metformin-Monotherapie bei stabiler im Protokoll spezifizierter Dosis seit mindestens 12 Wochen vor Screening und einem HbA_{1c}-Wert bei Screening von ≥ 7,0% und ≤ 9,5% - oder Metformin-Monotherapie bei einer Dosis von <2.000 mg/Tag mit einem HbA_{1c}-Wert bei Screening von ≥ 7,5% und ≤ 10,0% und einem HbA_{1c}-Wert zum 2-Wochen-Visit von ≥ 7,0% und ≤ 9,5% nach einer mindestens 10-wöchentlichen stabilen Metformin Dosis, die im Protokoll spezifiziert wurde - oder einer Metformin-Therapie unter einer stabilen im Protokoll spezifizierten Dosis in Kombination mit einer anderen oralen nicht Thiazolidinedione(TZD)-haltigen Antidiabetikum mit einem HbA_{1c}-Wert bei Screening von ≥ 6,5% und ≤ 9,0% und einem HbA_{1c}-Wert zum 2-Wochen-Visit von ≥ 7,0% und ≤ 9,5% nach Absetzen des Antidiabetikums und unter einer stabilen Metformin Dosis seit mindestens 10 Wochen, die im Protokoll spezifiziert wurde - oder unter Metformin-Therapie bei einer Dosis von <2000 mg/Tag in Kombination mit einem anderen oralen nicht TZD-haltigen Antidiabetikum mit einem HbA_{1c}-Wert von ≥ 6,5% und ≤ 9,0% bei Screening und einem Wert von ≥ 7,0% und ≤ 9,5% nach Absetzen des Antidiabetikums und unter einer stabilen Metformin Dosis seit mindestens 10 Wochen, die im Protokoll spezifiziert wurde. Die im Protokoll spezifizierte Metformin Dosis beträgt ≥2.000 mg/Tag [oder ≥1.500 mg/Tag, wenn eine höhere Dosis nicht vertragen wird] <u>Ausschlusskriterien:</u> wiederholte (d.h. 2 oder mehr pro Woche) FPG und/oder Nüchtern-Blutzuckerwerte, die während der Metformin Dosis-Stabilisierung bzw. Antidiabetikum-Washout-Periode ≥270 mg/dl (15mmol/l) sind trotz Steigerung von Diät- und Bewegungsberatung Anamnese einer diabetischen Ketoazidose, eines Typ-1-Diabetes mellitus, einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bauchspeicheldrüsen- oder von beta-Zellen-Transplantation oder eines Diabetes als Folge einer Bauchspeicheldrüsenentzündung oder einer Pankreatektomie Anamnese von mehr als einer schweren Hypoglykämie, definiert als eine Episode, die die Hilfe einer anderen Person erfordert oder in einem Anfall oder Bewusstseinsverlust innerhalb von 6 Monaten vor Screening resultiert Anamnese von einer bestehenden Essstörung oder eines signifikanten Gewichtsverlustes oder einer Gewichtszunahme, definiert als ein Ansteigen oder einen Abfall von 5% Körpergewicht (basiert auf den Patientenangaben) innerhalb von 3 Monaten vor Screening Anamnese eines Herzinfaktes, einer instabilen Angina oder eines Schlaganfalles innerhalb von 3 Monaten vor Screening oder Anamnese von Herzbeschwerden der Klasse III-IV gemäß der New York Heart Association (NYHA) Anamnese von früheren bariatischen chirurgischen Eingriffen Serum Creatinine ≥1,4 mg/dl (124 µmol/l) für Männer und ≥1,3 mg/dl (115 µmol/l) für Frauen; oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <55 ml/min/1,73 m² (oder <60 ml/min/1,73 m², wenn dies auf einer Einschränkung der Metformindosierung nach lokalem Label basiert) (eine einmalig wiederholte Messung war nach Ermessen des Arztes erlaubt, wenn die Werte von Serumkreatinin bzw. die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate mit früheren Werten nicht konsistent waren) ALT mehr als das 2.0-fache der normalen Obergrenze oder Total Bilirubin mehr als das 1.5-fache der normalen Obergrenze bei Screening, außer wenn die Ergebnisse nach Meinung des Arztes und durch die medizinische Abteilung des Sponsors bestätigt mit der Gilbertsen Erkrankung konsistent sind Patienten, die eine Therapie mit Thiazolidinedione in den letzten 16 Wochen vor Screening hatten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 157 Zentren in 19 Ländern, einschließlich 54 Zentren in Nordamerika, 39 Zentren in Europa, 9 Zentren in Zentral-bzw. Südamerika und 55 Zentren im Rest der Welt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Für Patienten mit einer Metformin Dosis, die im Protokoll spezifiziert ist: - Screening Periode: ▪ optional 1. Visite (eine Woche vor der Screening Visite) ▪ Screening Visite - Einfachblinde Placebo Run-in-Periode: 2 Wochen (Woche -2-Visite bis Baseline (Day1)) Für Patienten mit einer Metformin Dosis, die unter der im Protokoll spezifizierten Dosis liegt: - Screening Phase: ▪ optional Präscreening-Visite (eine Woche vor Screening-Visite) ▪ Screening-Visite - Antidiabetikum-Anpassungs-Periode: ▪ Bis zu 2-wöchige Periode mit Metformin-Titration ▪ 10-wöchige Periode unter stabiler Metformindosierung - Einfachblinde Placebo Run-in-Periode: 2 Wochen (Woche -2-Visite bis Baseline (Day 1)) Doppelblinde Behandlungsphase: 104 Wochen einschließlich einer 52-wöchigen doppelblinden Kernbehandlungsphase und einer 52-wöchigen doppelblinden Extensionsbehandlungsphase - Start an Baseline-Visite (Day1) und Beenden der Woche 52-Visits (oder der End of Treatment-Visite [EOT] für Patienten, die die Studie frühzeitig beenden) Nachbehandlungsphase: 30-Tage Follow-up-Kontakt - Telephonischer Follow-up Kontakt (oder optionaler Studienvisite nach Ermessen des Arztes) 30 Tage nach der letzten Studienmedikation Einfachblinde Medikation: In Woche 2 erhalten alle Patienten eine einfachblinde Placebo-Kapsel in Abstimmung mit der doppelblinden Medikation. Doppelblinde Medikation: Patienten erhielten die Studienmedikation (Canagliflozin 100 mg oder 300 mg einmal täglich oder Glimepirid mit einer Startdosis von 1mg einmal täglich), die zu einer maximalen Dosis von 6 oder 8 mg einmal

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		täglich erhöht wurden, wenn im Protokoll spezifizierte Bedingungen für eine Erhöhung der Studienmedikation gegeben waren Veränderung der Dosis der Studienmedikation: Um die Behandlung blind zu halten, wurde die Studienmedikation in verschiedenen Leveln (Level 1 bis 5) verabreicht, um verblindete Erhöhungen und Senkungen der Glimepiriddosis zu ermöglichen. Der Arzt sollte den Patienten ins nächst höhere Level bringen, wenn er/sie die im Protokoll spezifizierten glykämischen Bedingungen erfüllte oder er musste den Patienten in das nächst niedrigere Level zu irgendeinem Studienzeitpunkt bringen , wenn wiederholte, unerklärliche schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien auftraten. Die Titration von Glimepirid erfolgte, um eine maximale Dosis von 6 oder 8 mg zu erreichen. Die Vorwärts- oder Rückwärtsentwicklung durch die verschiedenen Level sollte in einem schrittwiesen Verfahren erfolgen, d.h. um einen Level pro Zeitpunkt. Die folgende Tabelle zeigt die Level und die entsprechende Dosierung der Studienmedikation für jede Behandlungsgruppe: Level | Canagl. 100 mg | Canagl. 300 mg | Glime-piride 1 | 100 mg | 300 mg | 1 mg 2 | 100 mg | 300 mg | 2 mg 3 | 100 mg | 300 mg | 4 mg 4 | 100 mg | 300 mg | 6 mg 5 | 100 mg | 300 mg | 8 mg Auftitrierung der Studienmedikation: An Tag 1 erhielten alle Patienten eine Dosis von 100 mg oder 300 mg Canagliflizin oder Glimepirid des Levels 1. Die Patienten sollten basierend auf den selbstgemessenen Blutzuckerwerten nach mindestens 2 Behandlungswochen zum nächst höheren Level gelangen, wenn bestimmte glykämische Bedingungen erfüllt sind (siehe Studienbericht). Abtitrierung der Studienmedikation: Die doppelblinde Studienmedikation musste abtitriert werden bei unerklärlichen schweren Ereignissen oder wiederkehrenden Hypoglykämien. Abtitrierung sollte generell schrittweise, d.h. um jeweils ein Level erfolgen, wobei eine schrittweise Abtitrierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bis zu Level 1 erfolgt, wenn Hypoglykämien andauern. Je nach Ermessen des Arztes kann eine Abtitrierung schneller erfolgen. Möglich ist auch eine Reduzierung direkt auf Level 1 oder ein Abbruch der doppelblinden Studienmedikation. Patienten mit unerklärbaren schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien unter Behandlung mit Studienmedikation müssen von der Studie ausgeschlossen werden. Wenn die Studienmedikation untergebrochen wurde, musste sie innerhalb von 7 Tagen wieder gegeben werden, sofern dies der Arzt als geeignet ansah. Falls der Arzt es als nicht geeignet ansah, die Studienmedikation innerhalb von 7 Tagen wieder aufzunehmen, musste der Patient von der Studie ausgeschlossen werden.
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	**Nach 52 Wochen:** **Das primäre Ziel:** Veränderung des HbA_{1c} (vom Ausgangswert) bei einer Behandlung mit 100 mg Canagliflozin und 300 mg Canagliflozin verglichen mit Glimepirid nach einer 52-wöchigen Behandlung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie haben. **Sekundäre Ziele:** - Veränderung des Körpergewichtes vom Ausgangswert in jeder Canagliflozin-Gruppe verglichen mit der Glimepirid Gruppe - Inzidenz von Hypoglykämien in jeder Canagliflozin Gruppe verglichen mit der Glimepirid Gruppe - Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks vom Ausgangswert in jeder Canagliflozin Gruppe verglichen mit der Glimepirid Gruppe - Veränderung des FPG-Wertes vom Ausgangswert in jeder Canagliflozin Gruppe verglichen mit der Glimepirid Gruppe - Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin im Vergleich zu Glimepirid **Nach 104 Wochen:** **Andere Endpunkte:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Pharmakokinetik - Beta-Zell Funktion (d.h. Proinsulin zu Insulin Verhältnis und HOMA2-%B) - Veränderung des Körperumfangs und des Body-Maß-Indexes - Notfallmedikation - Nüchtern-Serum-Lipid-Profile - Glucoseausscheidung im Urin - Körperzusammensetzung (mittels DXA und Messung von viszeralem Körperfett und subkutanem Fett durch Computertomographie im Bauchraum) bei einer Subgruppe von Patienten Zusätzlich erklärende Auswertungen bezüglich patientenberichteter Einschätzungen, einschließlich eines Multidimensionalen Diabetes Fragebogens (MDQ, Abschnitt I und II und Motivationspunkte), Einfluss des Gewichts auf die Lebensqualität (IWQOL-Lite), Short-Form-36, Version 2 (SF-36v2) und EuroQoL-5 Dimensions-Instrument (EQ-5D)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das primäre Ziel der Studie war die Nicht-Unterlegenheit von mindestens einer der beiden Canagliflozin Dosierungen gegenüber Glimepirid in der glykämischen Wirksamkeit zu zeigen, gemessen in der Veränderung des HbA_{1c}-Ausgangswertes bis Woche 52. Basierend auf der Meinung von medizinischen Beratern und früheren Erfahrungen bei der Entwicklung von anderen Antidiabetika, wurde in dieser Studie eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 0,3% angenommen. Unter Annahme, dass der Gruppenunterschied 0,0% und die Standardabweichung bezüglich der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes 1,0% beträgt, und unter Verwendung einen 2-Stichproben, einseitigen-t-Tests mit einer Type 1-Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,0125 für den Vergleich jeder Canagliflozindosierung mit Glimepirid, wurde geschätzt, dass pro Behandlungsgruppe 277 randomisierte Patienten notwendig sind, um die Visite zu Woche 52 mit einer 90%igen Power in der Per Protokoll Analyse zu beenden. Angenommen die Abbruchrate innerhalb von 52 Wochen liegt bei 35% müssten etwa 427

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten pro Behandlungsgruppe (insgesamt 1281 Patienten) zufällig zugeteilt werden, um die Fallzahlbedingungen für die Per Protokoll Analyse zu erfüllen. Mit dieser Fallzahl wurde die Power für die prozentuale Veränderung des Körpergewichtes und die Inzidenzrate von Hypoglykämien wie folgt geschätzt: (1) Angenommen einer Gruppendifferenz von 2,5% zwischen Canagliflozin und Glimepirid bei der prozentualen Veränderung des Körpergewichtes und einer Standardabweichung von 6,8 bei der Veränderung vom Ausgangswert in jeder Gruppe und unter Verwendung eines 2-seitigen t-Tests mit einer Typ 1-Irrtumswahrscheindlichkeit von 0,025, würde die Power für die prozentuale Veränderung des Körpergewichtes bei 98% liegen, um einen Unterschied zwischen Canagliflizin und Glimepird bezüglich des Körpergewichts zu messen. (2) Die Inzidenzrate von Hypoglykämien: angenommen die Inzidenzrate für Hypoglykämien war 30% für Glimepirid und 15% für jede Canagliflozindosierung und angenommen einer 2-seitigen Type I-Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,025, kann die Power 97,8% erreichen, um einen Behandlungsunterschied bezüglich Hypoglykämien zu erkennen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Patienten konnten von der Studie ausgeschlossen werden wegen einer der folgenden Gründe: - Tod - Patient konnte nicht nachuntersucht werden - Rückzug der Einwilligungserklärung - Patient war in ständiger mangelnder Compliance mit der Behandlung oder den Methoden - der Arzt oder Sponsor glaubte, dass es im besten Interesse des Patienten sei, die Behandlung zu beenden (beispielsweise aus Sicherheits oder Verträglichkeitsgründen) - die Patientin wurde schwanger (die Studienmedikation musste sofort unterbrochen werden, wenn ein positiver Urin Befund (hCG) vorlag, und dauerhaft unterbrochen bleiben, wenn dies durch eine Serum ß-hCG Messung bestätigt wurde) - der Patient hat unerklärbare schwere oder wiederkehrende Hypoglykämien auf dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dose Level 1 der doppelblinden Studienmedikation (wenn der Arzt die Medienmedikation unterbrochen hat, um die Hypoglykämien unter Kontrolle zu bekommen und glaubte, dass eine Wiederaufnahme der Studienmedikation innerhalb von 7 Tagen nicht klinisch sinnvoll wäre, musste der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden) - der Patient entwickelte eine Kontraindikation gegen den Gebrauch von Metformin (basierend auf dem Landeslabel des zu untersuchenden Ortes) - Serumkreatinin-Wert ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l) für Männer und ≥1,4 mg/dl (124 µmol/l) für Frauen; oder eGFR <50 ml/min/1,73 m² (geliefert vom Zentrallabor) -der Patient erfüllte die Kriterien für die Notfallmedikation, aber Pioglitazone war nicht für den Gebrauch im zu untersuchenden Land zugelassen oder der Patient hatte eine Kontraindikation gegen den Gebrauch von Pioglitazone, basierend auf dem lokalen Label - ein Patient mit Pioglitazone als Notfallmedikation entwickelte eine Kontraindikation gegen den Gebrauch von Pioglitazone, basierend auf dem lokalen Label - Patient mit Notfallmedikation hatte ein FPG-Wert >180 mg/dl [10 mmol/l] nach 4 Wochen auf einer maximalen Dosis von Pioglitazone (wenn es nach Ansicht des Arztes geeignet war) oder nach 12 Wochen auf einer maximalen Dosis von Pioglitazone einem HbA_{1c}-Wert von > 8% - nach Woche 52 hatte der Patient auf Pioglitazone Notfallmedikation einen HbA_{1c}-Wert von >7,0% nach mindestens 12-wöchiger maximaler Dosis mit Pioglitazone Notfallmedikation, wenn dies über dem individuellen HbA_{1c}-Ziel des Arztes für diesen Patienten lag - der Patient startete mit der Behandlung mit einem nicht im Protokoll spezifiziertem Sulfonylharnstoff, einem anderem Antidiabetikum oder Insulin (außer Insulin wurde an bis zu zwei Zeitpunkten an nicht mehr als 7 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben) - es traten Leberfunktionstest-Abnormalien auf, die die Kriterien für eine dauerhafte Unterbrechung der Studienmedikation , wie sie im Studienprotokoll spezifiziert wird, erfüllten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- die doppelblinde Studienmedikation wurde entblindet - es wird mit einer nicht erlaubten Therapie begonnen (siehe Studienprotokoll)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten erhalten einen E-code (Randomisierungsnummer) nach dem unterschriebenen Informed Consent
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung 1:1:1, stratifiziert nach dem Land und danach, ob ein Patient vor dem Screening eine stabile Metformin Dosis (≥2.000 mg/Tag oder ≥1.500 mg/Tag, wenn höhere Dosis unverträglich war) einnahm oder ob es erforderlich war, dass der Patient eine steigende Metformin Dosis einnahm und/oder den Gebrauch eines zweiten Antidiabetikums zu Studienbeginn abbrach
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	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch ein interactive voice/web response system (IVRS/IWRS) durchgeführt (unabhängig und zentral)
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Janssen Research & Development stellt Randomisierungsnummern sowie deren *Kit*-Nummern zur Verfügung. Zentren rufen bei Randomisierung direkt beim IWRS an. IWRS führt Zuteilung durch.
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?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Bei Woche -2 erhielten alle Patienten einfachblinde Placebo-Kapseln, ab Randomisierung erhielten sie doppelblinde Medikation.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Design der Verpackung, Tabletten identisch in Größe, Farbe, Geruch und Geschmack
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> mITT Analysis Set (modified Intent-To-Treat): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben Per-Protocol (PP) Analysis Set: alle mITT-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die die Woche-52-Visite komplettiert hatten, keine Notfallmedikation vor der Woche-52-Visite hatten und keine groben Protokollverletzungen hatten, die die Interpretation des primären Endpunktes beeinflussen könnten. 52-Wochen Completers Analysis Set: alle mITT Patienten, die die Woche-52-Visite unter Behandlung mit doppelblinder Studienmedikation beendet haben und vor dieser Visite keine Notfallmedikation erhalten haben. Safety Analysis Set: alle Patienten des mITT Analysis Sets (d.h. Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben). Die Wirksamkeitsdaten wurden gemäß der randomisierten Behandlung analysiert, die Sicherheitsdaten gemäß der überwiegend erhaltenen Behandlung. <u>Methodik :</u> Wirksamkeit: Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (vom Ausgangswert) bis Woche 52 jeweils gegenüber Glimepirid - Primärer Endpunkt: ANCOVA- Modell mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsgruppen als feste Effekte und HbA_{1c}-Anfangswert als Kovariable - Sekundäre Endpunkte: Die Veränderung des Körpergewichtes in Woche 52 wurde mithilfe eines ANCOVA-Modells mit der Behandlungsgruppen und den Stratifizierungsgruppen als feste Effekte und dem Körpergewicht-Ausgangswert als Kovariable analysiert; Inzidenzen von Hypoglykämien bis Woche 52: Prozentsatz von Patienten, die mindestens eine dokumentierte hypoglykämische Episode erleben, wurde für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Behandlungsvergleiche wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodels mit den Variablen für Behandlungsgruppe, Stratifikationsfaktoren und dem HbA_{1c}-Ausgangswert analysiert. Die restlichen Endpunkte wurden zu jedem Zeitpunkt bis Woche 52 zusammengefasst. Zu jedem Zeitpunkt wurde für alle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		kontinuierlichen Endpunkte eine statistische Zusammenfassung (N, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Streuung) für alle aktuellen Werte und Veränderungen (oder prozentuale Veränderungen) vom Ausgangswert dargestellt. Es wurden auch die 95%-Konfidenzintervalle der Veränderungen (oder der prozentualen Veränderungen) vom Ausgangswert dargestellt. Die Differenz jeder Canagliflozin-Dosierungsgruppe relativ zur Glimepirid-Gruppe wurde bis Woche 52 für die Veränderungen (oder prozentuale Veränderungen) vom Ausgangswert mittels einer deskriptiven Statistik mithilfe eines ANCOVA Modells analog für den primären Endpunkt dargestellt. Die Analysen basierten zu jedem Zeitpunkt auf den beobachteten Werten. Es wurden auch Analysen nach LOCF-Verfahren durchgeführt. Die Analysen zum primären und den bedeutenden sekundären Endpunkten wurden mittels des mITT Analysis Sets durchgeführt. Unterstützend wurden Analysen basierend auf dem Per Protokoll Set durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit (weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere) durchgeführt.
-	**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	a) 483 vs. 485 vs.484 b) 483 vs. 485 vs. 482 c) 483 vs. 485 vs. 482 (s. auch Flowchart)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart (Abbildung 4-11)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	08/2009 - 12/2011* * Last-patient-out der Woche 52 Nachbeobachtungsperiode
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Regulär beendet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

ANCOVA: analysis of covariance; DXA: dual X-ray absorbiometry; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FPG: fasting plasma glucose; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; hCG: human chorionic gonatropin: ; HOMA: homeostasis model assessment

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

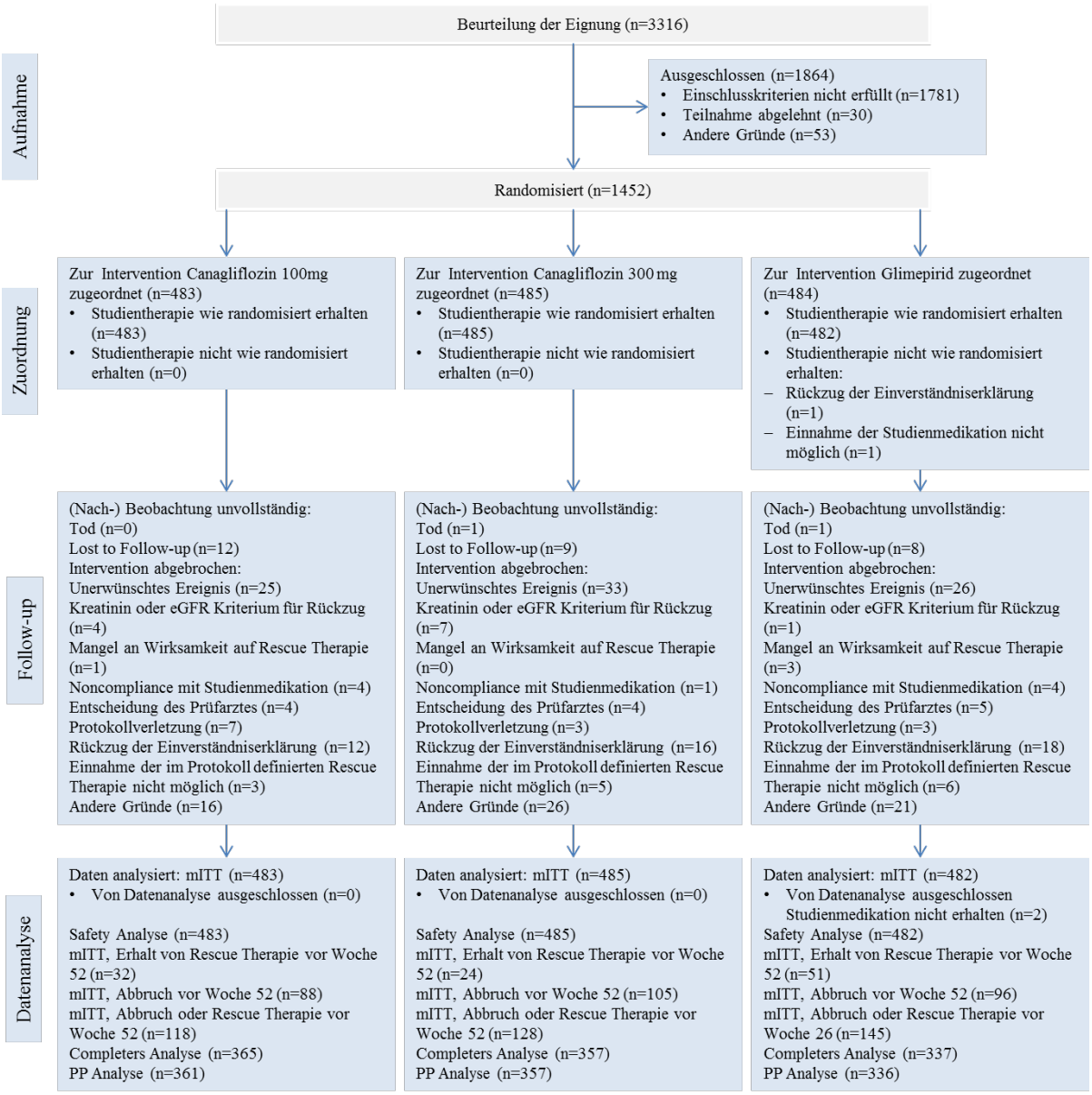


Abbildung 4-11: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik zur Studie DIA3009

Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DIA3006

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin im Vergleich zu Sitagliptin und Placebo bei Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus, die unter Metformin Monotherapie einen unzureichend kontrollierten Blutzucker aufweisen **Wirksamkeit:** primäres Ziel: Veränderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert zu Woche 26 Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin sekundäre Ziele: Veränderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert zu Woche 52 Beurteilung des Effekts von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo nach 26 und 52 Wochen Behandlung in Bezug auf: FPG Körpergewicht Anteil der Teilnehmer mit HbA_{1c} <7% bzw <6,5% 2-h PPG nach einer standardisierten Mahlzeit Nüchtern-Plasmalipide (LDL-C, HDL-C, Gesamtcholesterin, Verhältnis LDL-C zu HDL-C und Triglizeride) systolischer und diastolischer Blutdruck Zeitspanne bis zur Rescue Therapie und Anteil der Teilnehmer, die eine Rescue Therapie erhalten haben Nüchtern-Messungen zur beta-Zellfunktion (homeostasis model assessment [HOMA-B]) Fragebogen: Multidimensional Diabetes Questionaire (MDQ) Section I and III Motivation for Exercise and Diet Questionaire (MED-Q) Current Health Satisfaction Questionaire (CHES-Q) Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite) Short Form - 36 Health Survey, version 2 acute form (SF-36v2 [acute]) **Sicherheit:** unerwünschte Ereignisse Laborwerte zur Sicherheit (Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalysen und Schwangerschaftstests) hypoglykämische Episoden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		12-Kanal-EKG Blutdruck und Pulsfrequenz Körpergewicht ärztliche Untersuchungen selbstüberwachter Blutzucker
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und aktiv kontrollierte, 26wöchige, parallele, vierarmige Phase-III-Studie mit einer doppelblinden, aktiv kontrollierten 26wöchigen Erweiterungsphase Zuteilungsverhältnis 2:2:2.1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Ergänzung der Studie mit einer 26wöchigen aktiv kontrollierten Phase Spezifizierung der Hintergrund antihyperglykämischen Therapie auf Metformin IR Modifizierung des Ausschlusskriteriums eGFR
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> unterschriebene Einverständniserklärung Erwachsene ≥18 und ≤80 Jahre mit Typ 2 Diabetes mellitus, die eins der folgenden vier Kriterien aufwiesen: unter Metformin IR Monotherapie mit einer stabilen protokollspezifizierten Dosis für mind. acht Wochen vor Screening und mit einem HbA_{1c} von ≥7% und ≤10,5% zum Zeitpunkt des Screening (oder zu Woche -2, falls das Screening vor mehr als drei Wochen vor Woche -2 stattfand) oder unter Metformin XR Monotherapie mit einer protokollspezifizierten Dosis mit einem HbA_{1c} ≥7% und ≤10,5% zum Zeitpunkt des Screening und einem HbA_{1c} von ≥7% und ≤10,5% zu Woche -2 nach mind. acht Wochen unter einer stabilen protokollspezifizierten Dosis mit Metformin IR oder unter Metformin Monotherapie (IR oder XR) mit einer Dosis <2000 mg/Tag mit einem HbA_{1c} von ≥7% und ≤10,5% zum Zeitpunkt des Screening und einem HbA_{1c} von ≥7% und ≤10,5% zu Woche -2 nach mind. acht Wochen unter einer stabilen protokollspezifizierten Dosis mit Metformin IR

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder unter Metformintherapie (IR oder XR) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff mit einem HbA_{1c} von ≥7% und ≤10,5% zum Zeitpunkt des Screening und einem HbA_{1c} von ≥7% und ≤10,5% zu Woche -2 nach mind. acht Wochen unter einer stabilen protokollspezifizierten Dosis mit Metformin IR protokollspezifizierte Dosis: ≥2000 mg/Tag (oder ≥1500 mg/Tag bei Unverträglichkeit von höheren Dosierungen) FPG <270 mg/dl (15 mmol/l) zu Woche -2 Nüchtern-Blutzucker aus der Fingerkuppe ≥110 mg/dl (6,1 mmol/l) und <270 mg/dl (15 mmol/l) an Tag 1 <u>Ausschlusskriterien:</u> wiederholte (zweimal oder mehr über einen Zeitraum von einer Woche) FPG und/oder SMBG Glucosemesswerte ≥270 mg/dl (15 mmol/l) während der Vorbehandlungsphase trotz Verstärkung von Diät und körperlichen Betätigung Vorgeschichte einer diabetischen Ketoazidose, T1DM, Pankreas- oder beta-Zelltransplantation oder Diabetes als Folge einer Pankreatitis oder Pankreatektomie unter Therapie mit einem PPARγ Agonisten, Insulin, einem anderen SGLT2 Inhibitor oder einem anderen Antidiabetikum (einschließlich Colesevelam und Bromocriptin), außer den in den Einschlusskriterien spezifizierten, innerhalb der letzten zwölf Wochen vor Screening Herzinfarkt, nicht stabile Angina, Revaskularisierungsmassnahmen (z.B. Stent oder Bypass) oder Apoplexie innerhalb drei Monate vor Screening, geplante Revaskularisierungsmassnahme oder Vorgeschichte einer kardialen Erkrankung der Klasse III-IV EKG-Befunde, die einer dringenden weiteren Diagnostik oder Eingreifen bedürfen (z.B. klinisch relevante Arrhythmie oder Erregungsleitungsstörung) nicht kontrollierter Bluthochdruck (d. h. ein Durchschnitt aus drei Messungen mit einem diastolischen Blutdruck ≥100 mgHG oder einem systolischen von ≥160 mmHg) zu Woche -2 eGFR <55 ml/min/1,73m^2 (oder <60 ml/min/1,73m^2, basierend auf die Gegenanzeigen von Metformin nach Fachinformation des Landes) oder Serumkreatinin ≥1,4 mg/dl (124 µmol/l) bei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Männer bzw. ≥1,3 mg/dl (115 µmol/l) bei Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 169 Zentren in 22 Ländern:50 Zentren in den USA, zwölf in der Ukraine, elf in Russland, zehn in Indien, jeweils acht in der Slowakei, Peru und Kolumbien, sieben in Argentinien, sechs in Thailand, jeweils fünf in Mexiko, Lettland, Polen, der Tschechischen Republik, Malaysia und Türkei, vier in Estland, jeweils drei in Bulgarien, Griechenland und Italien sowie jeweils zwei in Portugal, Schweden und Singapur
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	optional: Antidiabetika Anpassungsphase für bis zu zehn Wochen und achtwöchige Stabiliserungsphase einfachblinde Run-in Phase für zwei Wochen: Placebo einmal täglich vor Einnahme der ersten Mahlzeit doppelblinde Behandlungsphase für 52 Wochen: Studienmedikation (je nach Randomisierung) einmal täglich vor der ersten Mahlzeit Phase I: aktiv und placebo kontrolliert für 26 Wochen Phase II: aktiv kontrolliert für 26 Wochen Patienten, die zu Placebo zugeordnet waren, wurden in Phase II auf verblindete Weise der aktiven Therapie mit Sitagliptin zugeordnet. Die anderen Patienten verblieben bei der jeweiligen Therapie, die sie in Phase I erhalten hatten. Hintergrund Medikation während der Run-in Phase und der doppelblinden Behandlungsphase: Metformin IR in einer stabilen Dosierung außer eine niedrigere Dosierung wäre aufgrund von Unverträglichkeit klinisch erforderlich oder ein Absetzen der Metforminbehandlung wäre zeitweise erforderlich (z. B. bei Kontrastmittelröntgen).
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	**Wirksamkeit:** primäres Ziel: Veränderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert zu Woche 26 Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Canagliflozin sekundäre Ziele: Veränderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert zu Woche 52 Beurteilung des Effekts von Canagliflozin im Vergleich zu Placebo nach 26 und 52 Wochen Behandlung in Bezug auf: FPG Körpergewicht Anteil der Teilnehmer mit HbA_{1c} <7% bzw <6,5% 2-h PPG nach einer standardisierten Mahlzeit Nüchtern-Plasmalipide (LDL-C, HDL-C, Gesamtcholesterin, Verhältnis LDL-C zu HDL-C und Triglizeride) systolischer und diastolischer Blutdruck Zeitspanne bis zur Rescue Therapie und Anteil der Teilnehmer, die eine Rescue Therapie erhalten haben Nüchtern-Messungen zur beta-Zellfunktion (homeostasis model assessment [HOMA-B]) Fragebogen: Multidimensional Diabetes Questionaire (MDQ) Section I and III Motivation for Exercise and Diet Questionaire (MED-Q) Current Health Satisfaction Questionaire (CHES-Q) Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite) Short Form - 36 Health Survey, version 2 acute form (SF-36v2 [acute]) **Sicherheit:** unerwünschte Ereignisse Laborwerte zur Sicherheit (Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalysen und Schwangerschaftstests) hypoglykämische Episoden 12-Kanal-EKG Blutdruck und Pulsfrequenz Körpergewicht ärztliche Untersuchungen selbstüberwachter Blutzucker
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Gruppendifferenz von 0,5% zwischen Canagliflozin und der Placebogruppe, einer allgemeinen

		Standardabweichung von 1,0% in Bezug auf der Veränderung des HbA_{1c} und unter Verwendung eines beidseitigen Zwei-Stichproben t-Testes mit einer Typ I Fehlerrate von 0,05 wurde geschätzt, dass 86 Teilnehmer pro Behandlungsgruppe erforderlich sind, um mit einer 90%ige Power die Überlegenheit von Canagliflozin gegenüber Placebo zeigen zu können. Eine Spanne von 0,3% für die Nichtunterlegenheit wurde für die Vergleiche von Canagliflozin mit Sitagliptin nach 52 Wochen verwendet. Diese Spanne wurde gewählt aufgrund typischer Werte, die in den FDA und EMA Leitlinien für Diabetes vorgeschlagen werden. Um sowohl die Überlegenheit als auch die Nichtunterlegenheit für den primären Endpunkt und per protocol Analysen zu belegen, wurde unter Annahme einer Abbruchsrate von 35% zu Woche 52 und bei einer Zuteilungsrate von 2:2:2:1 geschätzt, dass 360 Teilnehmer pro aktiven Studienarm und 180 Teilnehmer für den Placeboarm benötigt werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: Tod; lost to follow-up; Rückzug der Einverständniserklärung; durchgehend schlechte Kompliance mit der Studienmedikation oder dem Studienprotokoll; Studienabbruch besser für den Teilnehmer nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors; Schwangerschaft; Teilnehmer entwickelt eine Kontraindikation zu Metformin oder Sitagliptin (basierend auf der Fachinformation des Landes des entsprechenden Studienzentrums); Serum-Kreatinin ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l) bei Männern bzw. ≥1,4 mg/dl (124 µmol/l) bei Frauen oder eGFR <50ml/min/1,73m^2 (Werte vom Zentrallabor); abnormaler Leberfunktionstest, der den Kriterien für einen Studienabbruch entspricht (wie im Studienprotokoll Appendix 1 beschrieben); Aufhebung der Verblindung der Studienmedikation; Beginn einer nicht erlaubten Therapie; Behandlung mit einem Kortikosteroid für mehr als an 14 aufeinander folgenden Tagen (mit Ausnahme von topischer, intraartikulärer, inhalierter oder intranasaler Behandlung mit Kortikosteroiden oder begleitender Behandlung mit adrenaler kortikosteroidaler Ersatztherapie); Teilnehmer erhält Rescue Therapie und nach mind. zwei Wochen mit der maximalen Dosierung (die nach Meinung des Prüfarztes angemessen ist)

		ist die FPG >180 mg/dl (10 mmol/l) oder nach mind. 10 Wochen mit der maximalen Dosierung ist der HbA_{1c} >8%
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung eines Interactive Voice Response Systems/Interactive Web Response Systems (IVRS/IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde ausgeglichen durch die Verwendung permutierter Blocks mit sieben Teilnehmern pro Block und wurde danach stratifiziert, ob der Teilnehmer zum Zeitpunkt des Screening unter Metformin Monotherapie oder unter Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff war.
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	Verwendung eines IVRS um die Teilnehmer zur Studienmedikation mittels der Stratifizierung zuzuteilen, die Studienmedikation zu verteilen und die Dosierungsänderungen zu verfolgen. IVRS wurde für das Management des Inventars der Studienmedikation verwendet, so dass die Verblindung der Studienzentren gewährleistet war.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Teilnehmer der Studie wurden bei Eintritt in die Phase I in eine der vier Behandlungsgruppen randomisiert basierend auf einem computergenerierten Randomisierungsplan, der vom Sponsor vorbereitet wurde.
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?	a), b) und c) verblindet Die Randomisierungscodes verblieben beim IVRS/IWRS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisches Design der Verpackung, Tabletten identisch in Größe, Farbe, Geruch und Geschmack
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Wirksamkeit:</u> Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert zu Woche 26. Bei fehlenden Woche 26-Werten wurde die last-observation-carried forward Methode angewendet. Bei Erhalt einer Rescue Therapie wurden die letzten Messungen vor der Rescue Therapie verwendet. Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde ein ANCOVA Model mit Behandlung

		(Canagliflozin, Placebo und Sitagliptin) und dem Stratifizierungsfaktor Metformin oder Metformin+SU zum Zeitpunkt des Screening als fixen Effekten und HbA_{1c} Ausgangswert als Kovariate verwendet, basierend auf dem mITT Analyse Set. Die Behandlungsdifferenz (Canagliflozin minus Placebo) mit den Mittelwerten der kleinsten Quadrate (LS) und den beidseitigen 95% Konfidenzintervallen wurden basierend auf diesem Model geschätzt. Die p-Werte für die Überlegenheit in Bezug auf den HbA_{1c} wurden durch Vergleich der LS Mittelwerte berechnet. Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde mit dem mITT Analyse Set durchgeführt, zusätzliche Analysen erfolgten mit dem PP Analyse Set. Die kontinuierlich durchgeführte sekundären Endpunkte (Veränderung vom Ausgangswert FPG, 2-h PPG, systolischer Blutdruck und Prozentuale Veränderung des Nüchtern-HDL-C, Nüchterntriglyzeride und Körpergewicht zu Woche 26) wurden mit dem gleichen ANCOVA Model wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt analysiert. Der kategorische sekundäre Wirksamkeitsendpunkt (Anteil an Teilnehmern mit HbA_{1c} <7%) wurde mit einem logistischen Model mit Behandlung und Stratifizierungsfaktoren als fixe Effekte und Ausgangswert HbA_{1c} als Kovariate analysiert. Analysepopulationen zur Wirksamkeit: mITT Analyse Set: Alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben. Per-protocol (PP) Analyse Set: Alle mITT Teilnehmer, die die 52 Behandlungswochen abgeschlossen haben, vor Woche 52 keine Rescue Therapie erhielten und keine größeren Protokollverletzungen aufwiesen, die die Auswertung der Schlüssel-Wirksamkeitsendpunkte beeinträchtigen könnten. Extension mITT Analyse Set: Alle Teilnehmer des mITT Analyse Set, die in die Phase II der Studie eintraten, mindestens eine Dosis der doppelblinden Phase II Studienmedikation erhielten und vor Phase II keine Rescue Therapie bekamen. 52-week Completer Analyse Set: Alle mITT Teilnehmer, die die 52 Behandlungswochen abgeschlossen haben und vor Woche 52 keine Rescue Therapie erhielten. Daten zur Wirksamkeit wurden nach der

		Randomisierung analysiert unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Daten nach Erhalt von Rescue Medikation wurden gestrichen. <u>Sicherheit:</u> Die primären Sicherheitsanalysen für unerwünschte Ereignisse insgesamt und spezifische unerwünschte Ereignisse schlossen Daten, die nach der Initiierung einer Rescue Therapie erhoben wurden, aus. Sekundäre Sicherheitsanalysen für unerwünscht Ereignisse insgesamt und spezifische unerwünschte Ereignisse wurden mit allen Daten durchgeführt (unabhängig von Initiierung einer Rescue Therapie). Für andere Sicherheitsparameter wurden prädefinierte Grenzen für die Veränderung und deskriptive Statistik bereitgestellt. Analysepopulationen zur Sicherheit: Safety Analyse Set: Es waren dieselben Teilnehmer wie im mITT Analyse Set eingeschlossen. Die Daten zur Sicherheit wurden nach der überwiegend erhaltenen Behandlung analysiert im Falle, dass ein Teilnehmer eine andere Behandlung erhalten hat als die für die er randomisiert wurde. Für Analysen, die auf Labormessungen beruhten, musste für den Einschluss in das Safety Analyse Set mind. ein „post-baseline“ Laborwert vorhanden sein. Wenn Änderungen vom Ausgangswert beurteilt wurden, musste auch der Ausgangswert vorhanden sein. Extension Safety Analyse Set: Es waren alle Teilnehmer eingeschlossen, die in die Phase II eintraten und mind. eine Dosis der doppelblinden Phase II Studienmedikation erhalten haben. Die Daten zur Sicherheit wurden nach der überwiegend erhaltenen Behandlung analysiert im Falle, dass ein Teilnehmer eine andere Behandlung erhalten hat als die für die er randomisiert wurde. Für Analysen, die auf Labormessungen beruhten, musste für den Einschluss in das Safety Analyse Set mind. ein „post-baseline“ Laborwert vorhanden sein. Wenn Änderungen vom Ausgangswert beurteilt wurden, musste auch der Ausgangswert vorhanden sein.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Beurteilung, ob ein Behandlungseffekt in verschiedenen Subgruppen konsistent war, wurde deskriptive Statistik unter Einschluss der Veränderung des 95% Konfidenzintervalles im Vergleich zum Ausgangswert pro Behandlungsgruppe für jede Subgruppe (mind. 60 Personen pro Subgruppe) für die folgenden Variablen dargestellt:

		Geschlecht: männlich, weiblich Alter: <65, ≥65 Jahre Ethnizität: Hispanisch oder Latino, Nicht Hispanisch oder Latino, nicht berichtet HbA_{1c}-Ausgangswert: <8,0%, ≥8,0% bis <9,0%, ≥9,0% Die Interaktion der Behandlung mit jeder der Subgruppen wurde mit einem gleichen ANCOVA Model wie für den primären Endpunkt analysiert unter Addition des Interaktionsterms.
-	**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	a), b) und c) insgesamt 1284 Patienten: Placebo: 183 Patienten Canagliflozin 100 mg: 368 Patienten Canagliflozin 300 mg: 367 Patienten Sitagliptin 100 mg: 366 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flowchart (Abbildung 4-12)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	07.04.2010 - 17.08.2012 Nachbehandlungsphase: 30 Tage follow-up Kontakt per Telefon oder optional Untersuchung nach Ermessen des Prüfarztes nach Einnahme der letzten Studienmedikation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

ANCOVA: analysis of covariance; eGFR: estimated glomerular filtration rate; EKG: Elektrokardiogramm; FPG fasting plasma glucose; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin,; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; IR: immediate release; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; mITT: modified intent-to-treat; PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor; PPG: postprandial plasma glucose; SGLT2: sodium-glucose co-transporter 2; SMBG: self-monitored blood glucose; XR: extended release

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

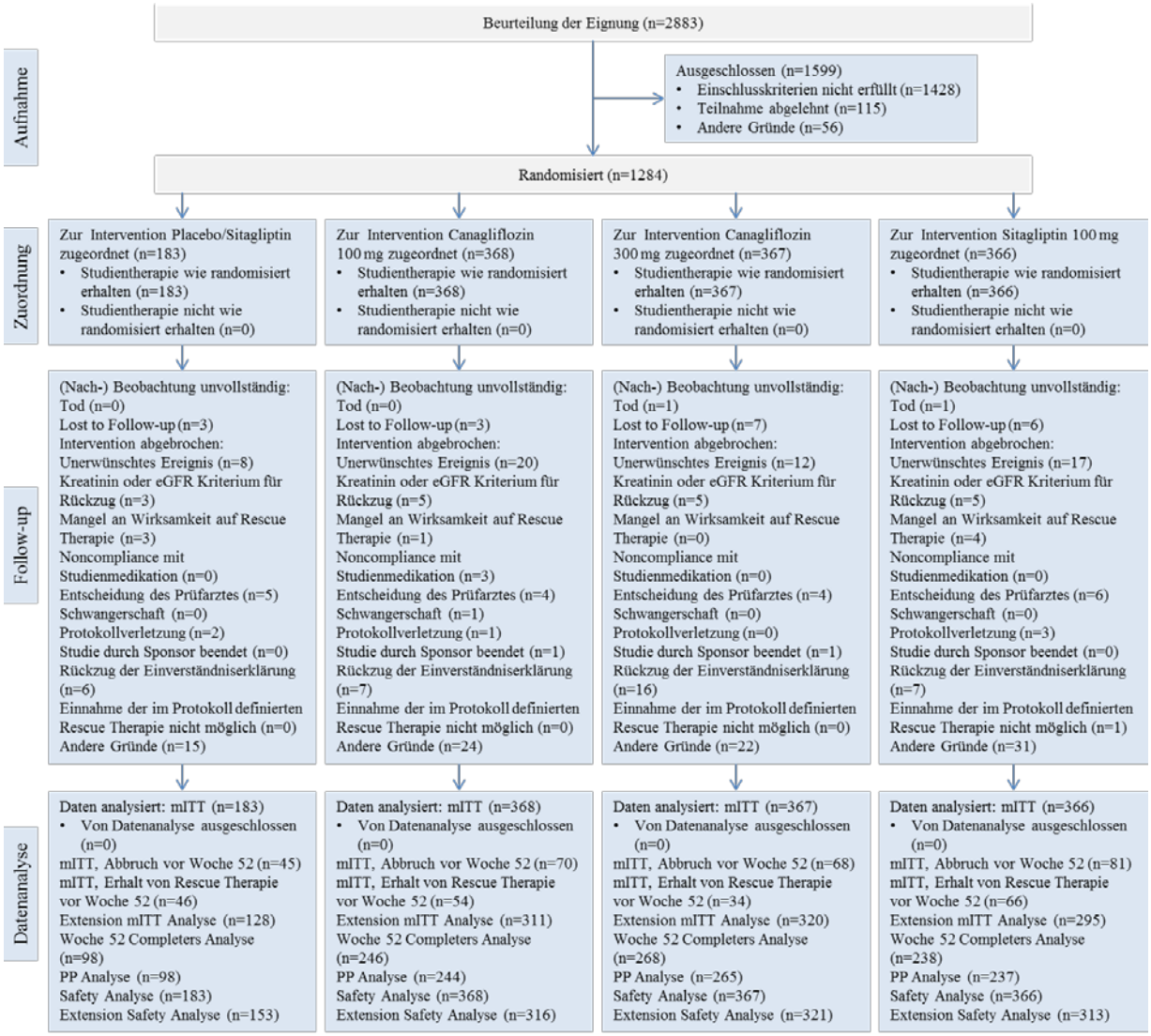


Abbildung 4-12: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik zur Studie DIA3006

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 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DIA3009

Studie: DIA3009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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	CSR DIA3009

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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

ıgaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

ıgaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

ıgaben 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**

ıgaben 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:

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

gaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

egründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: __Mortalität_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

ngaben 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:

ı mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig.

Endpunkt: __Hypoglykämien_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

ıgaben 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:

ı mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig.

Endpunkt: __Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

ngaben 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:

mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig.

Endpunkt: __Unerwünschte Ereignisse_____

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

ım Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für the Einstufung:

Da mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig.

Endpunkt: __Gewichtsveränderung_____

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

ım Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für the Einstufung:

Da mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig.

Endpunkt: __Blutdruck_____

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

ım Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig

Endpunkt: __Gesundheitsbezogene Lebensqualität_____

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

ım Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig.

Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DIA3006

Studie: DIA3006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
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	CSR DIA3006

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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> 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:

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

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: __Mortalität_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Da mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig.

Endpunkt: __Hypoglykämien_____

9. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

12. 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:

Da mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig.

Endpunkt: __Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c})_____

9. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

12. 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:

Da mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig.

Endpunkt: __Unerwünschte Ereignisse_____

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

um 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:

Da mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig.

Endpunkt: __Gewichtsveränderung_____

. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

um 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:

Da mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig.

Endpunkt: __Blutdruck_____

Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

um 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:

Da mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig

Endpunkt: __Gesundheitsbezogene Lebensqualität_____

. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Anwendung einer double-dummy Verblindung.

. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

um 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:

Da mit großer Wahrscheinlichkeit keine Aspekte zu Verzerrungen führen, Einstufung als niedrig.

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 zur 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 Patientenanzahlen 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: